HISTOLOGIA
BÁSICA
Texto e Atlas
Junqueira & Carneiro
Paulo Abrahamsohn
Autor-Coordenador
13ª edição
gen
GUANABARA
KOOGAN

HISTOLOGIA
BÁSICA
Texto e Atlas
Junqueira & Carneiro
13ª edição

O GEN | Grupo Editorial Nacional – maior plataforma editorial brasileira no segmento científico, técnico e profissional – publica conteúdos nas áreas de ciências da saúde, exatas, humanas, jurídicas e sociais aplicadas, além de prover serviços direcionados à educação continuada e à preparação para concursos.

As editoras que integram o GEN, das mais respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas para a formação acadêmica e o aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e estudantes, tendo se tornado sinônimo de qualidade e seriedade.

A missão do GEN e dos núcleos de conteúdo que o compõem é prover a melhor informação científica e distribuí-la de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade e dão sustentabilidade ao crescimento contínuo e à rentabilidade do grupo.

HISTOLOGIA BÁSICA

Texto e Atlas

13ª edição

L. C. Junqueira

Professor Catedrático de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Emérito da Universidade de São Paulo. Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia de Ciências do Estado de São Paulo. Research Associate, University of Chicago (1949). Member of the International Committee in Biochemistry of Cancer from the International Union Against Cancer (1960-1965). Scientific Adviser of Ciba Foundation (1967-1985). Honorary Research Associate, Harvard University (1968). Honorary Member of the American Association of Anatomists (1983). Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico (1995). Emeritus Member of the American Society for Cell Biology (1998). Membro Honorário da Sociedade Brasileira de Biologia Celular (1999).

José Carneiro

Professor Emérito, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo. Formerly Research Associate, Department of Anatomy, McGill University, Montreal, Canadá. Formerly Visiting Associate Professor, Department of Anatomy, Medical School, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

AUTOR-COORDENADOR

Paulo Abrahamsohn

Professor Titular (aposentado), Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.

- Os autores deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora.

- Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

- Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2017 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br

- Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

- Capa: Editora Guanabara Koogan
  Produção digital: Geethik

- Ficha catalográfica

J94h
13. ed.

Junqueira, Luiz Carlos Uchoa, 1920-2006
Histologia básica: texto e atlas / L. C. Junqueira, José Carneiro; autor-coordenador Paulo Abrahamsohn. – 13. ed. - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
il.

ISBN 978-85-277-3216-1

1. Histologia. I. Carneiro, José, 1929-. II. Abrahamsohn, Paulo. III. Título.

17-41969 CDD: 611.018
CDU: 611.018

Colaboradores

Paulo Abrahamsohn

Professor Titular (aposentado), Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.

Capítulos 1, 2, 4, 6-10, 14, 17, 19-23

Telma Maria Tenório Zorn

Professora Titular, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.

Capítulos 5 e 11

Marinilce Fagundes dos Santos

Professora Titular, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.

Capítulos 12, 13 e 18

Patrícia Gama

Professora Associada, Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas – Universidade de São Paulo.

Capítulos 3, 15 e 16

José Carneiro
(1929–2015)

O Prof. Dr. José Carneiro da Silva Filho nasceu em Recife em 1929. Estudou na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pela qual se graduou médico em 1954.

Durante sua graduação, interessou-se vivamente pela disciplina de Histologia, tendo participado como monitor das atividades didáticas da cátedra de Histologia dessa faculdade, onde se iniciou também em investigação científica. Estagiou com

o Prof. L. C. Junqueira na cátedra de Histologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).

Após sua graduação, foi nomeado docente na Faculdade de Medicina da UFPE.

Entre 1957 e 1959, realizou estágio de pós-doutorado no Departamento de Anatomia da McGill University em Montreal, no Canadá. Nesse departamento, trabalhou com o Prof. C. P. Leblond e desenvolveu importantes trabalhos utilizando a radioautografia, metodologia que usa isótopos radioativos para o estudo do metabolismo e da fisiologia celulares.

A partir de 1960, foi docente da cátedra de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da USP e, após a reforma universitária, do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB-USP), atual Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Na Faculdade de Medicina e no ICB-USP, exerceu intensa atividade de administração, pesquisa e docência, ministrando aulas sempre muito apreciadas pelos alunos de graduação e pós-graduação. Instalou e desenvolveu o Laboratório de Radioautografia, no qual, juntamente com estudantes de graduação e pós-graduação, produziu trabalhos relevantes, principalmente nas áreas de metabolismo do colágeno em ossos e dentes e fisiologia da membrana sinovial.

Foi chefe de departamento e, por duas vezes, diretor do ICB-USP, além de vice-diretor do Instituto Oceanográfico e presidente da Editora da Universidade de São Paulo (Edusp). Recebeu o título de Professor Emérito do ICB-USP, e a Sociedade Brasileira de Biologia Celular, em sua homenagem, criou o “Prêmio José

Carneiro” para a melhor iniciativa em educação em Biologia Celular.

Juntamente com o Prof. L. C. Junqueira, redigiu o livro *Histologia Básica*, que conquistou excelente reputação pela qualidade do texto e pela abordagem dos temas. A obra já foi traduzida para 15 idiomas e é agora apresentada em sua 13ª edição.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a equipe da Editora Guanabara Koogan pelo empenho dedicado a esta edição de *Histologia Básica*, em especial às editoras Juliana Affonso e Maria Fernanda Dionysio, e à produtora editorial Priscila Cerqueira, cujas paciência e dedicação permearam todo o processo de produção desta obra.

Os autores

Recursos Pedagógicos e Material Suplementar

Recursos pedagógicos

Os recursos pedagógicos foram escolhidos criteriosamente para tornar as informações mais diretas e facilitar o aprendizado e a consulta. Entre as principais características elaboradas para complementar o texto, destacam-se as ilustrações e imagens de alta qualidade, as tabelas, que destacam tópicos importantes, e as seguintes seções:

- **Para saber mais.** Boxe que apresenta informações mais aprofundadas para complementar os temas abordados.
- **Histologia aplicada.** Boxe que apresenta correlações de conceitos básicos de Histologia com aplicações clínicas.
- **Imagens ampliadas.** Para ampliar e aprimorar a visualização dos detalhes das imagens, basta clicar em cada uma delas.
- **Questões de autoavaliação.** Questões interativas de múltipla escolha, para o aluno testar os conhecimentos adquiridos. Disponíveis ao fim de cada capítulo.

- **Testes interativos.** Exercícios interativos elaborados a partir das imagens do livro. Para acessar este material, basta clicar nas figuras que são acompanhadas pelo ícone .

Material suplementar

Ilustrações da obra em formato de apresentação (acesso restrito a docentes). Slides para serem usados por docentes em suas aulas/apresentações.

O acesso ao material suplementar é gratuito. Basta que o docente se cadastre em nosso *site* (www.grupogen.com.br), faça seu *login* e clique em GEN-IO, no menu superior do lado direito.

É rápido e fácil. Caso haja alguma mudança no sistema ou dificuldade de acesso, entre em contato conosco (sac@grupogen.com.br).

GEN-IO (GEN | Informação Online) é o ambiente virtual de aprendizagem do GEN | Grupo Editorial Nacional, maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, Atlas, LTC, E.P.U. e Forense Universitária. Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.

Prefácio

Histologia Básica mantém o compromisso de oferecer aos seus leitores informações atualizadas sobre biologia celular e histologia dos tecidos e dos sistemas do corpo, preservando a precisão e a clareza do texto, além da objetividade ao selecionar as informações mais relevantes para os leitores – tanto os conceitos básicos quanto os mais aprofundados.

Os capítulos foram atualizados parcialmente ou em sua totalidade, de modo que esta 13ª edição diverge bastante das anteriores. Resultados de pesquisas mais recentes foram incluídos a fim de atualizar os leitores com os conhecimentos recém-adquiridos.

Nesta nova edição, tivemos ainda o cuidado de manter uma dimensão compatível com o tempo disponível dos estudantes, cujas grades curriculares estão, em geral, cada vez mais sobrecarregadas.

Outro aspecto relevante foi a substituição da maioria das imagens obtidas por microscopia óptica. Optou-se por apresentá-las a partir de cortes corados por hematoxilina e eosina, amplamente usados no ensino e na pesquisa de Histologia e Patologia. Dessa maneira, os estudantes poderão correlacionar

com facilidade as imagens do livro aos cortes observados em aulas práticas de microscopia. Além disso, várias ilustrações foram aprimoradas para transmitir suas informações com ainda mais eficácia.

Permanecem no texto os boxes apresentados na edição anterior: *Para saber mais* e *Histologia aplicada*. O primeiro destina-se aos leitores que desejam um pouco mais do que os currículos requerem como básico e fundamental para um bom curso de Histologia, enquanto o segundo interessa de maneira mais direta aos estudantes da área da saúde.

Paulo Abrahamsohn
Marinilce dos Santos
Patrícia Gama
Telma Zorn

Sumário

1 MÉTODOS DE ESTUDO EM HISTOLOGIA

INTRODUÇÃO

Histologia é o estudo das células e dos tecidos do corpo e de como essas estruturas se organizam para constituir os órgãos. Em razão das pequenas dimensões das células, seu estudo é realizado com auxílio de microscópios. Neste capítulo, esses instrumentos serão apresentados, e também serão abordadas algumas maneiras usadas para preparar as células, os tecidos e os órgãos para análise microscópica. Além disso, serão descritas algumas das metodologias mais utilizadas para investigar a função e o metabolismo dessas estruturas.

PREPARAÇÃO DE ESPÉCIMES PARA EXAME MICROSCÓPICO

A pequena dimensão das células e dos componentes da matriz extracelular (MEC) contida entre as células faz com que a histologia dependa do uso de microscópios. Pesquisas em química, fisiologia, imunologia e patologia são fundamentais para um conhecimento adequado da biologia das células, dos tecidos e dos órgãos e de como seus vários componentes interagem na saúde e na doença. Conhecer as ferramentas e os métodos de investigação também é essencial para a compreensão adequada da estrutura e do funcionamento das células, dos tecidos e dos órgãos.

O procedimento mais usado no estudo de tecidos ao microscópio de luz consiste na preparação de cortes histológicos. No microscópio de luz (também chamado de microscópio óptico ou fotônico), a imagem se forma a partir dos raios luminosos de

um feixe de luz que atravessou uma estrutura. Células vivas, camadas muito delgadas de células ou de tecidos, membranas transparentes de animais vivos (p. ex., o mesentério, a cauda de um girino, a parede de uma bolsa existente na bochecha de hamsters) podem ser observadas diretamente ao microscópio. Dessa maneira, é possível estudar essas estruturas por longos períodos sob diferentes condições fisiológicas ou experimentais. Em contrapartida, na maioria dos casos os tecidos e órgãos são espessos e não possibilitam a passagem adequada da luz para a formação de uma imagem. Por essa razão, antes de serem examinados ao microscópio, eles devem ser fatiados em secções ou cortes histológicos muito delgados que são colocados sobre lâminas de vidro. Os cortes são obtidos por meio de instrumentos de grande precisão chamados micrótomos, mas antes os tecidos e órgãos necessitam passar por uma série de tratamentos que serão descritos a seguir.

► Fixação

Logo após sua remoção do corpo, células ou fragmentos de tecidos e órgãos devem ser submetidos a um processo chamado fixação, que tem várias finalidades: evitar a digestão dos tecidos por enzimas existentes nas próprias células (autólise) ou em bactérias; endurecer os fragmentos; preservar em grande parte a estrutura e a composição molecular dos tecidos. A fixação pode ser feita por métodos químicos ou, menos frequentemente, por métodos físicos (ver mais adiante). Na fixação química, os tecidos são imersos em soluções de agentes desnaturantes ou de agentes que estabilizem as moléculas ao formar pontes com

moléculas adjacentes. Essas soluções são chamadas de fixadores. Como demora algum tempo para que o fixador se difunda de maneira rápida e completa pelo interior dos fragmentos, um grande fragmento deve ser cortado em outros menores antes de ser imerso no fixador. Dessa maneira, torna-se mais fácil a penetração do fixador no fragmento e garante-se melhor preservação da sua estrutura. De modo alternativo, pode ser utilizada a perfusão intravascular do fixador, o qual, então, alcança o interior dos tecidos rapidamente pelos vasos sanguíneos, resultando em uma fixação melhor.

Um dos fixadores mais usados para microscopia de luz é uma solução de formaldeído a 4%; outro fixador bastante utilizado é o glutaraldeído. Em virtude da alta resolução oferecida pelo microscópio eletrônico, é necessário um cuidado muito maior na fixação para melhor preservar detalhes da ultraestrutura das células e da matriz. Para essa finalidade, uma fixação dupla, usando uma solução de glutaraldeído tamponado, seguida por uma segunda fixação em tetróxido de ósmio, que preserva e fornece contraste aos lipídios e proteínas, tornou-se o procedimento padrão para estudos ultraestruturais.

PARA SABER MAIS

Química da fixação histológica

A fixação química é um processo complexo e não muito bem elucidado. Formaldeído e glutaraldeído são conhecidos por reagir com os grupos amina (NH_2) das proteínas. No caso do glutaraldeído, a sua ação fixadora é reforçada pelo fato de ser um dialdeído que promove a formação mais eficiente de

ligações cruzadas entre proteínas das células e da matriz extracelular.

► Inclusão

Para obter secções delgadas com o micrótomo, os fragmentos de tecidos e órgãos devem, após a fixação, ser infiltrados com substâncias que lhes proporcionem uma consistência rígida. As substâncias mais utilizadas para esse fim são a parafina e algumas resinas de plástico. A parafina é habitualmente utilizada para microscopia de luz, e as resinas, para microscopia de luz e eletrônica.

O processo de impregnar os tecidos com parafina é chamado inclusão ou embebição em parafina e geralmente é precedido por duas etapas: desidratação e clareamento. A água contida nos tecidos é inicialmente extraída pela passagem dos fragmentos por diversos banhos de soluções de concentrações crescentes de etanol (normalmente desde etanol 70% em água até etanol 100%). Após a desidratação, o etanol dos fragmentos deve ser substituído por uma substância intermediária (geralmente um solvente orgânico), que é miscível tanto em etanol como no meio que foi escolhido para inclusão (parafina ou resina). Para a inclusão em parafina, as substâncias intermediárias mais comumente usadas são o xilol e o toluol. Quando os fragmentos de tecidos são embebidos no solvente orgânico, eles ficam transparentes ou translúcidos. Em seguida, são colocados em parafina derretida (56 a 60°C). O calor causa a evaporação do solvente orgânico, e os espaços existentes dentro dos tecidos tornam-se preenchidos com parafina. Depois de os fragmentos

serem retirados da estufa, a parafina solidifica e eles se tornam rígidos. Os blocos de parafina que contêm os tecidos são então levados a um micrótomo (Figura 1.1), onde são seccionados por uma lâmina de aço ou de vidro, de modo a fornecer cortes de 1 a 10 micrômetros de espessura. Lembre-se de que: um micrômetro (1 μm) = 0,001 mm = 10^{-6} m; um nanômetro (1 nm) = 0,001 mm = 10^{-6} mm = 10^{-9} m. Após serem seccionados, os cortes são colocados para flutuar sobre uma superfície de água aquecida e, depois, sobre lâminas de vidro, onde aderem e serão, em seguida, corados.

► Fixação física por congelação

Um modo completamente diferente de preparar secções de tecidos ocorre após submeter os tecidos a um congelamento rápido; dessa maneira, os tecidos são fixados por congelação, um método físico de fixação, tornando-se rígidos e, assim, prontos para serem seccionados. Um micrótomo para tecidos congelados – o criostato ou criomicrótomo – foi desenvolvido para a produção de cortes de tecidos congelados. Uma vez que esse método possibilita a preparação rápida de cortes sem passar pelo longo procedimento de desidratação e inclusão descrito anteriormente, ele é habitualmente utilizado em hospitais para que seja possível analisar, em poucos minutos, espécimes obtidos durante procedimentos cirúrgicos. São os assim chamados “cortes por congelação”. Congelar tecidos é também muito útil para o estudo histoquímico de enzimas e de outras proteínas em cortes histológicos; isso porque o congelamento, ao contrário da fixação química, não inativa a maioria das enzimas e mantém muitas

proteínas em suas conformações naturais e em seus locais originais. Quando se deseja estudar lipídios contidos nos tecidos, aconselha-se o uso de secções congeladas, já que a imersão de tecidos em solventes como xilol dissolve essas substâncias.

► Coloração

Para ser estudada ao microscópio, a maioria dos cortes histológicos deve ser corada, porque, com poucas exceções, os tecidos são incolores. Com essa finalidade, foram desenvolvidos métodos de coloração que tornam evidentes os vários componentes dos tecidos, das células e da MEC. A seletividade com que os corantes coram os componentes dos tecidos pode ser maior ou menor. Muitos corantes se comportam como substâncias de caráter ácido ou básico e tendem a formar ligações eletrostáticas (salinas) com componentes ionizados dos tecidos. Os componentes dos tecidos que se coram bem com corantes básicos são chamados de basófilos, e os que têm grande afinidade com corantes ácidos, de acidófilos.

O azul de toluidina e o azul de metileno são exemplos de corantes básicos. Outros corantes, como a hematoxilina, comportam-se como corantes básicos e se ligam às estruturas basófilas das células e dos tecidos. Os principais componentes dos tecidos que reagem com corantes básicos o fazem por conter ácidos na sua composição – ácidos nucleicos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas ácidas. Por outro lado, corantes ácidos (tais como orange G, eosina, fucsina ácida) coram principalmente os componentes acidófilos dos tecidos, como, por

exemplo, mitocôndrias, grânulos de secreção, proteínas citoplasmáticas e colágeno.

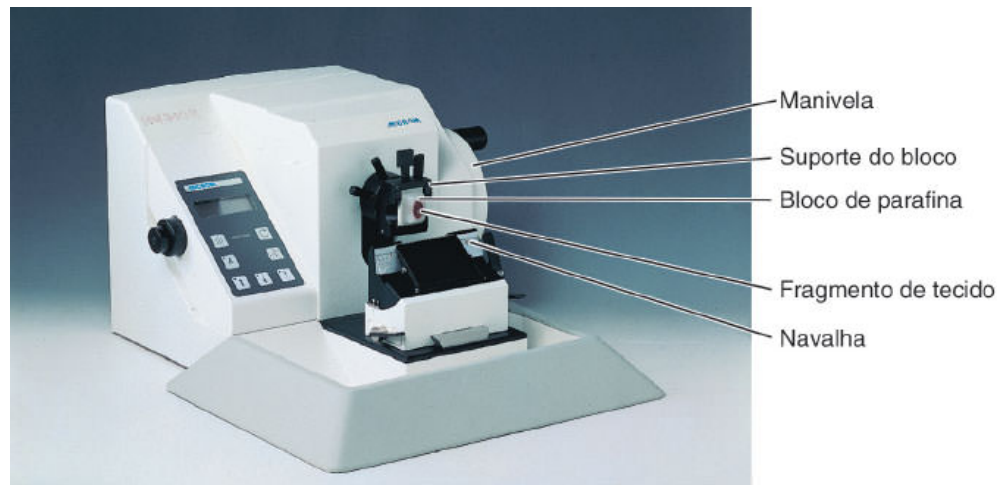



FIGURA 1.1 Micrótomo para cortar tecidos incluídos em parafina ou resina. Acionando-se a manivela (*à direita*), o bloco contendo o fragmento de tecido sobe e desce. Após cada volta da manivela, o bloco avança uma distância definida (geralmente 1 a 10 μm) e, ao passar pela navalha, deixa uma fatia do tecido. (Cortesia de Microm.)

Dentre todos os corantes, a combinação de hematoxilina e eosina (HE) é a mais comumente utilizada. A hematoxilina cora em azul ou violeta o núcleo das células e outras estruturas ácidas (tais como porções do citoplasma ricas em ácido ribonucleico [RNA] e a matriz extracelular da cartilagem hialina). A eosina, por outro lado, cora o citoplasma e o colágeno em cor-de-rosa. Muitos outros corantes são usados além da HE, como os tricrômicos (p. ex., os corantes de Mallory e de Masson). Os tricrômicos, além de mostrarem muito bem o núcleo e o citoplasma, ajudam a diferenciar colágeno de músculo liso. Uma técnica especialmente boa para observar e diferenciar colágeno é o uso do corante

picrosirius associado a luz polarizada. Embora a maioria dos corantes seja útil para visualizar os vários componentes dos tecidos, eles normalmente oferecem pouquíssima informação sobre a natureza química dos componentes dos tecidos.

Em muitos procedimentos (ver “Imunocitoquímica”, adiante), os resultados de uma reação são evidenciados por um precipitado ou por um corante fluorescente, mas as células e os seus limites não são visíveis. Nesse caso é usado um contracorante – trata-se de um corante aplicado a um corte apenas para tornar possível a visualização das células ou dos núcleos. Outra maneira de evidenciar componentes de células e tecidos é a sua impregnação por metais, como prata e ouro, método muito usado para estudar tecido nervoso.

O procedimento inteiro, desde a fixação até a observação de um tecido em um microscópio de luz, pode demorar de 12 horas a 2 dias, dependendo do tamanho do tecido, do fixador e do meio de inclusão utilizados.

MICROSCOPIA DE LUZ

Ao microscópio de luz (também chamado microscópio óptico), as preparações coradas são examinadas por iluminação que atravessa o espécime (transiluminação). O microscópio de luz é composto de partes mecânicas e ópticas (Figura 1.2). O componente óptico consiste em três sistemas de lentes: condensador, objetivas e oculares. O condensador concentra a luz de uma lâmpada e projeta um feixe luminoso sobre o espécime. A objetiva recebe a luz que atravessou o espécime e projeta uma imagem aumentada do espécime em direção à ocular, que

novamente amplia a imagem e a projeta na retina, em uma tela, em uma câmera fotográfica ou em um detector eletrônico. No caso das imagens projetadas na retina, a ampliação total é calculada multiplicando-se o aumento da objetiva pelo aumento da ocular.

► Resolução

O que se deseja em um microscópio é uma imagem aumentada e com muitos detalhes. O fator mais crítico para a obtenção de uma imagem aumentada e com muitos detalhes é o parâmetro chamado poder de resolução. Este pode ser definido como a menor distância entre duas partículas ou entre duas linhas, distância essa que possibilita que elas sejam vistas como dois objetos separados. O poder de resolução máximo do microscópio de luz (também chamado de resolução ou limite de resolução) é de aproximadamente 0,2 µm; essa resolução torna possível a obtenção de boas imagens aumentadas até 1.000 a 1.500 vezes. Objetos menores ou mais delgados que 0,2 µm (como, por exemplo, a membrana da célula ou um filamento de actina) não podem ser distinguidos com esse instrumento. Da mesma maneira, dois objetos, como, por exemplo, duas mitocôndrias ou dois lisossomos, serão vistos como um só objeto se eles estiverem separados por menos de 0,2 µm. Portanto, o que determina a riqueza de detalhes da imagem é o limite de resolução de um sistema óptico, e não seu poder de aumento. O aumento só tem valor prático se for acompanhado de resolução. A resolução depende essencialmente da objetiva, pois a lente ocular apenas aumenta a imagem nela projetada pela objetiva.

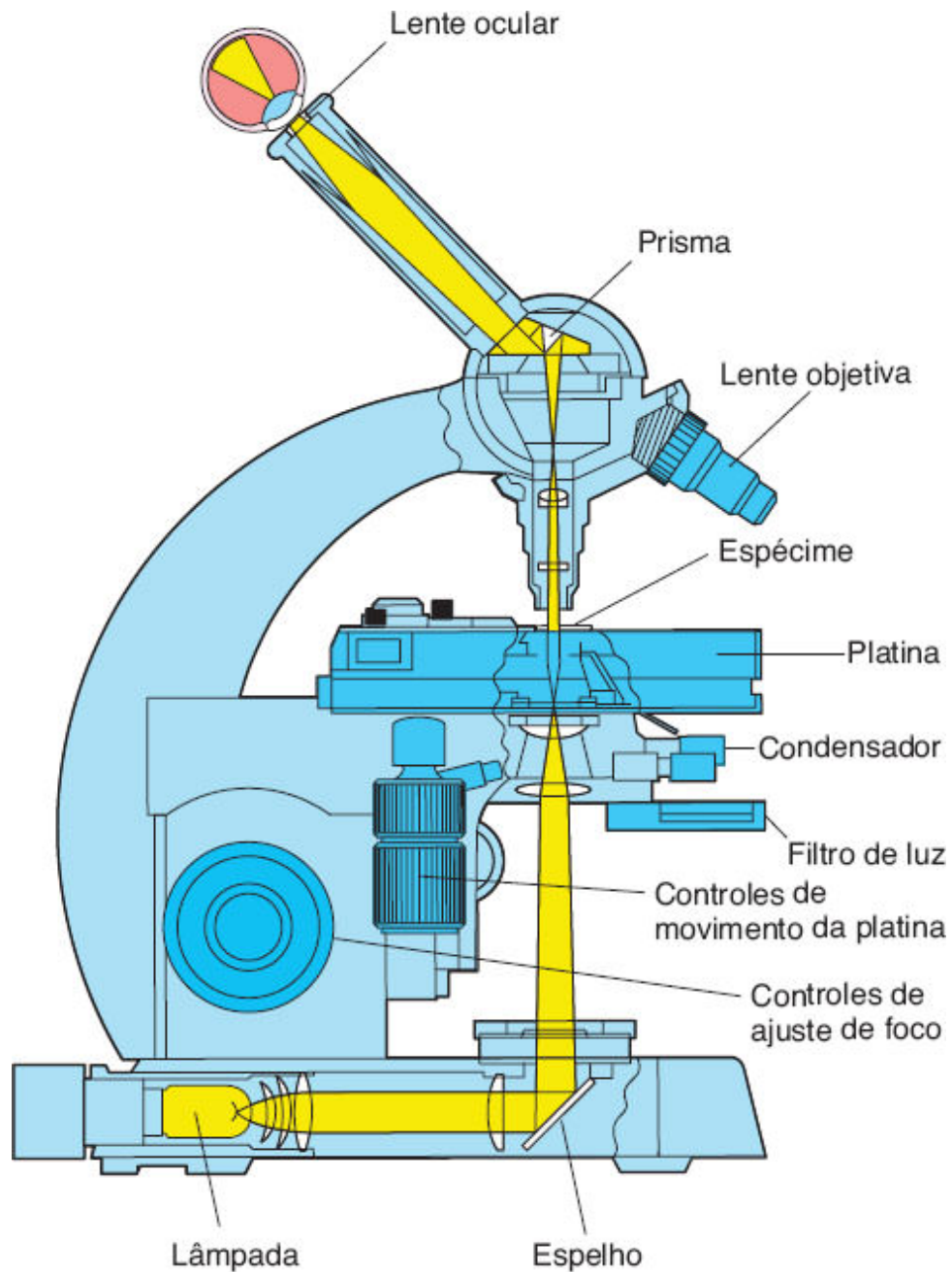



FIGURA 1.2 Desenho esquemático de um microscópio de luz, que mostra seus componentes principais e o trajeto da luz desde a fonte luminosa até o olho do observador. (Cortesia de Carl Zeiss Co.)

A área de atuação da microscopia tem sido ampliada pelo uso de videocâmeras de alta sensibilidade e resolução, que tornam possível a digitalização de imagens que podem ser usadas em computadores para análise quantitativa por meio de aplicativos de análise de imagem. Objetos que não são visíveis diretamente pela ocular podem ser visualizados por uma videocâmera. Esses sistemas também são úteis para estudar células vivas por períodos longos, porque usam luz de baixa intensidade e evitam o dano celular que pode resultar de uma iluminação intensa.

MICROSCOPIA DE CONTRASTE DE FASE E DE CONTRASTE DIFERENCIAL DE INTERFERÊNCIA

Alguns sistemas ópticos possibilitam a observação de células e cortes não corados. Espécimes biológicos não corados são geralmente transparentes e difíceis de serem observados com detalhes, pois todas as partes do espécime têm quase a mesma densidade óptica. Em contrapartida, o microscópio de contraste de fase usa um sistema de lentes que produz imagens visíveis de objetos quase transparentes (Figura 1.3 A e B). Outra metodologia utilizada para observar células ou secções de tecidos não corados é a microscopia de contraste diferencial (microscopia de Nomarski), que produz uma imagem aparentemente tridimensional (Figura 1.3 C). Essas imagens são sempre vistas em preto, branco e tons de cinza.

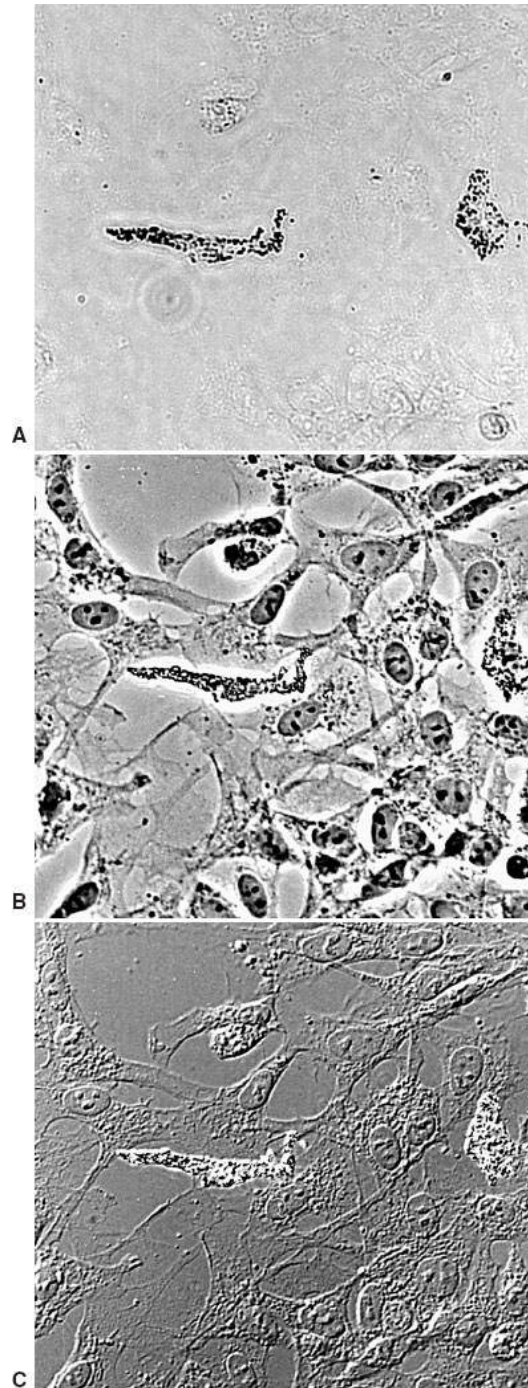



FIGURA 1.3 Células da crista neural foram cultivadas e examinadas por meio de três sistemas ópticos diferentes. O preparado não está corado e as mesmas células aparecem em todas as fotografias – use as duas células pigmentadas para orientar-se em cada imagem. **A.** Microscopia de luz convencional. **B.** Microscopia de contraste de fase. **C.** Microscopia de diferença interferencial de

contraste segundo Nomarski. (**A**, **B** e **C.** Grande aumento. Cortesia de S. Rogers.)

MICROSCOPIA CONFOCAL

Infelizmente a imagem fornecida pelos microscópios não costuma ser composta de um único plano muito delgado do corte. Geralmente, há superposição de vários planos, os quais aparecem em foco simultaneamente, causando certo grau de deterioração da imagem. Para resolver esse problema, foi desenvolvido o microscópio confocal, que torna possível focalizar um plano muito delgado do espécime.

Os fundamentos desse microscópio são:

- O espécime é iluminado por um feixe de luz muito estreito
- A imagem coletada do espécime deve passar por um orifício muito pequeno.

A consequência desse arranjo é que só a imagem originada do plano focalizado alcança o detector, enquanto as imagens de planos anteriores e posteriores são bloqueadas (Figura 1.4). A luz proveniente de fora do plano de foco é, em grande parte, eliminada, a definição do objeto focalizado torna-se melhor e a localização de componentes do espécime pode ser feita com muito mais precisão que ao microscópio de luz.

Por motivos práticos, o seguinte arranjo é utilizado em muitos microscópios confocais (Figura 1.5): (1) a iluminação é provida por uma fonte de *laser*; (2) como esta fornece um ponto de iluminação muito pequeno, o feixe deve ser varrido sobre o espécime para

possibilitar a observação de uma área maior; (3) o componente do espécime que é de interesse deve ser marcado com uma molécula fluorescente (isso significa que uma secção rotineira não pode ser estudada); (4) a luz usada para formar uma imagem é aquela porção que é refletida pelo espécime; (5) a luz refletida é capturada por um detector, em que o sinal é amplificado eletronicamente para ser visto em um monitor.

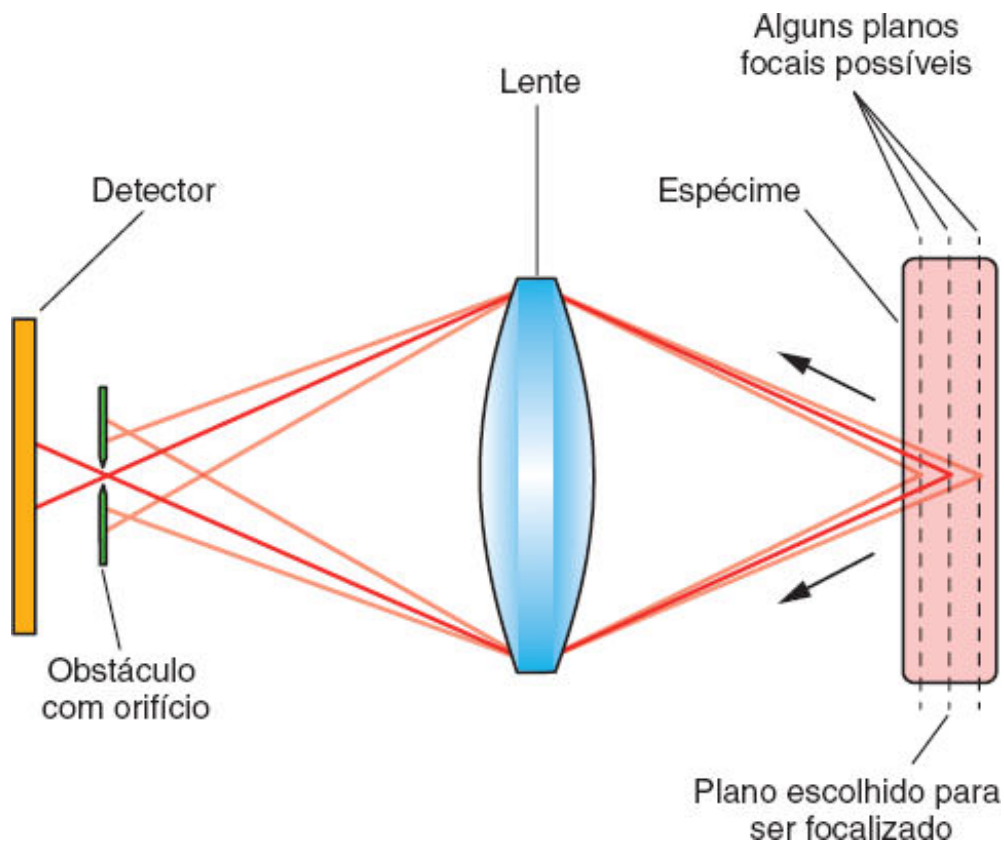



FIGURA 1.4 Princípio da microscopia confocal. Luz originada de um plano do corte cruza o pequeno orifício existente em um obstáculo e alcança um detector; no entanto, raios originados de outros planos são bloqueados pelo obstáculo. Dessa maneira, só um plano muito delgado do espécime é analisado de cada vez.

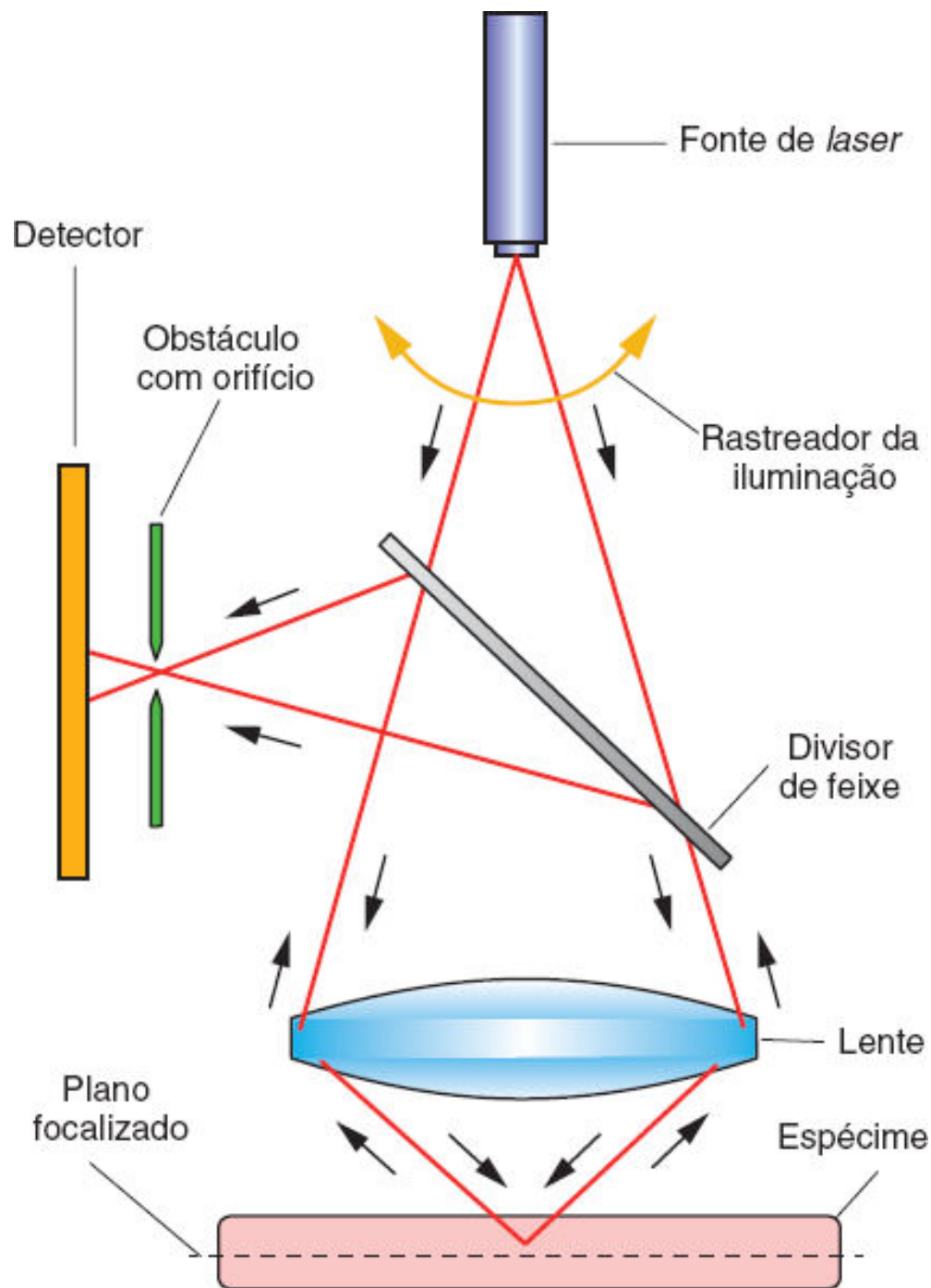



FIGURA 1.5 Esquema do funcionamento de um microscópio confocal. A iluminação de uma fonte de *laser* alcança o espécime e é refletida. Um espelho dirige a luz refletida a um obstáculo que tem um pequeno orifício. A luz proveniente de planos do espécime que estão à frente ou atrás do plano focalizado é bloqueada pelo obstáculo. O *laser* varre o espécime para que uma área maior do corte seja observada.

Como somente um plano focal muito delgado é focalizado de cada vez (também chamado de secção óptica), é possível depois reunir os vários planos de um espécime e reconstruí-los em um objeto tridimensional. Para realizar todas essas funções, os microscópios confocais dependem de grande capacidade de computação.

MICROSCOPIA DE FLUORESCÊNCIA

Quando algumas substâncias são irradiadas por luz de um determinado comprimento de onda, elas emitem luz com um comprimento de onda mais longo. Esse fenômeno é chamado fluorescência. Na microscopia de fluorescência, as secções são iluminadas por uma fonte de luz de mercúrio sob alta pressão. Filtros especiais permitem selecionar o comprimento de onda dos raios luminosos que alcançam o espécime e também dos raios que são emitidos pelo espécime. Desta maneira, as substâncias fluorescentes são observadas como objetos brilhantes e coloridos.

Substâncias fluorescentes que tenham afinidade por moléculas encontradas nas células ou na matriz extracelular podem ser usadas como corantes fluorescentes, como o alaranjado de acridina, que pode combinar-se com o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o RNA. Quando observado em um microscópio de fluorescência, o complexo DNA-alaranjado de acridina emite fluorescência de cor verde-amarelada, e o complexo RNA-alaranjado de acridina emite fluorescência vermelho-alaranjada. Assim, é possível identificar e localizar os dois tipos de ácidos

nucleicos nas células por meio da microscopia de fluorescência (Figura 1.6).

Outra aplicação importante resulta da combinação química de substâncias fluorescentes (como o isotiocianato de fluoresceína – FITC) com moléculas que se ligam especificamente a componentes das células e dos tecidos, tornando possível assim a identificação desses componentes por meio da fluorescência que eles irão emitir (ver, mais adiante, “Detecção de moléculas em cortes histológicos por meio de interações moleculares de alta afinidade”).

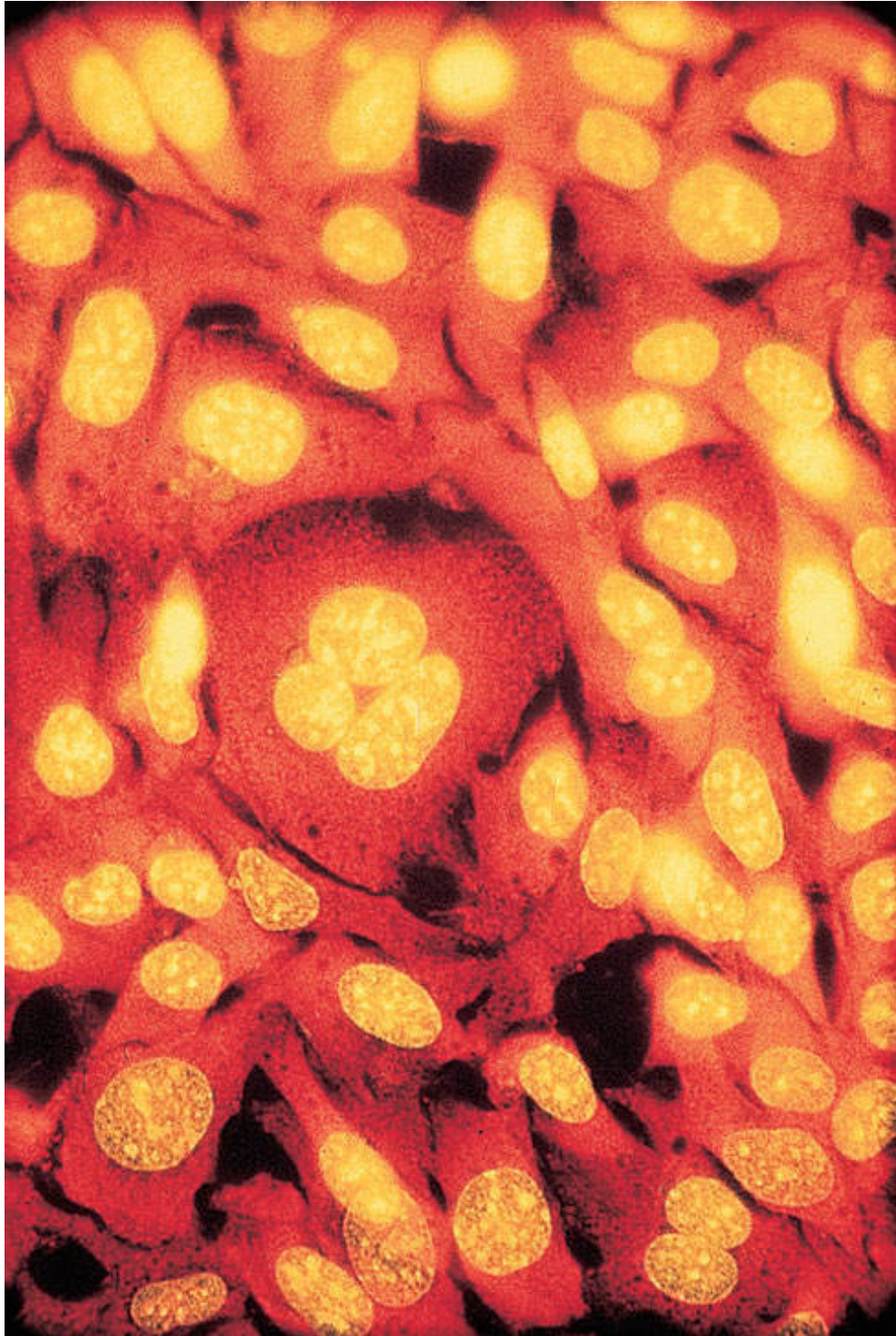



FIGURA 1.6 Fotomicrografia de células de rim de hamster em cultura, coradas com alaranjado de acridina. Em um microscópio de fluorescência, o DNA (no interior dos núcleos) emite luz amarela, enquanto o citoplasma rico em RNA

aparece com cor avermelhada ou laranja. (Grande aumento. Cortesia de A. Geraldes e J.M.V. Costa.)

MICROSCOPIA ELETRÔNICA

As microscopias eletrônicas de transmissão e de varredura se baseiam na interação entre elétrons e componentes dos tecidos.

► Microscopia eletrônica de transmissão

O microscópio eletrônico de transmissão (Figura 1.7) é um sistema de produção de imagens que teoricamente possibilita altíssima resolução (0,1 nm). Na prática, porém, a resolução obtida pela maioria dos bons instrumentos se situa em torno de 3 nm, resolução que torna possível que espécimes ampliados até cerca de 400 mil vezes sejam vistos com detalhes. Infelizmente, esse grande nível de ampliação só pode ser usado para analisar partículas ou moléculas isoladas, pois cortes delgados de células e tecidos podem ser observados com detalhes em aumentos de até cerca de 120 mil vezes.

PARA SABER MAIS

Funcionamento do microscópio eletrônico de transmissão

O funcionamento desse microscópio se baseia no seguinte princípio: elétrons podem ser desviados por campos

eletromagnéticos de maneira semelhante ao desvio produzido na luz por lentes de vidro (refração). Elétrons são liberados pelo aquecimento de um delicado filamento metálico (chamado catodo, geralmente feito de tungstênio) em vácuo. Os elétrons libertados no catodo são submetidos a uma diferença de voltagem de 60 a 120 kV existente entre o catodo e o anodo, que é um prato metálico com um orifício no centro (Figura 1.8). Dessa maneira, os elétrons são atraídos pelo anodo e acelerados, alcançando altas velocidades. Após passarem pelo orifício do anodo, eles formam um feixe de elétrons que percorre o tubo do microscópio. No tubo, o feixe de elétrons passa pelo interior de bobinas elétricas que produzem um campo magnético e é desviado de maneira análoga ao que acontece com um feixe luminoso em lentes de vidro. Por essa razão, as bobinas dos microscópios eletrônicos são chamadas de lentes eletromagnéticas.

A configuração do microscópio eletrônico é muito semelhante à do microscópio de luz, embora geralmente o trajeto dos elétrons ocorra de cima para baixo (ver Figura 1.8). A primeira lente é uma condensadora que focaliza o feixe de elétrons no espécime. Ao atravessar o corte, alguns elétrons interagem com átomos do espécime e continuam seus trajetos em direção às outras lentes, enquanto outros elétrons simplesmente cruzam o corte sem interagir com ele. Dos elétrons que alcançam a lente objetiva, forma-se uma imagem aumentada do objeto, a qual é projetada nas outras lentes que, por sua vez, aumentam a imagem ainda mais. Como nossa retina não é sensível a elétrons, é necessário que os elétrons sejam captados por um detector para se observar

uma imagem. Esse detector pode ser uma placa fluorescente, um negativo fotográfico ou uma câmera CCD. Como a imagem no microscópio eletrônico de transmissão é produzida pelo balanço da quantidade de elétrons que alcançaram o detector e elétrons que foram retidos no tubo do microscópio, a imagem resultante é sempre em preto e branco. As áreas escuras de uma micrografia eletrônica costumam ser denominadas de elétron-densas, enquanto as áreas claras são chamadas de elétron-lucentes ou elétron-transparentes.

FIGURA 1.7 Microscópio eletrônico de transmissão 906E. (Cortesia de Carl Zeiss.)

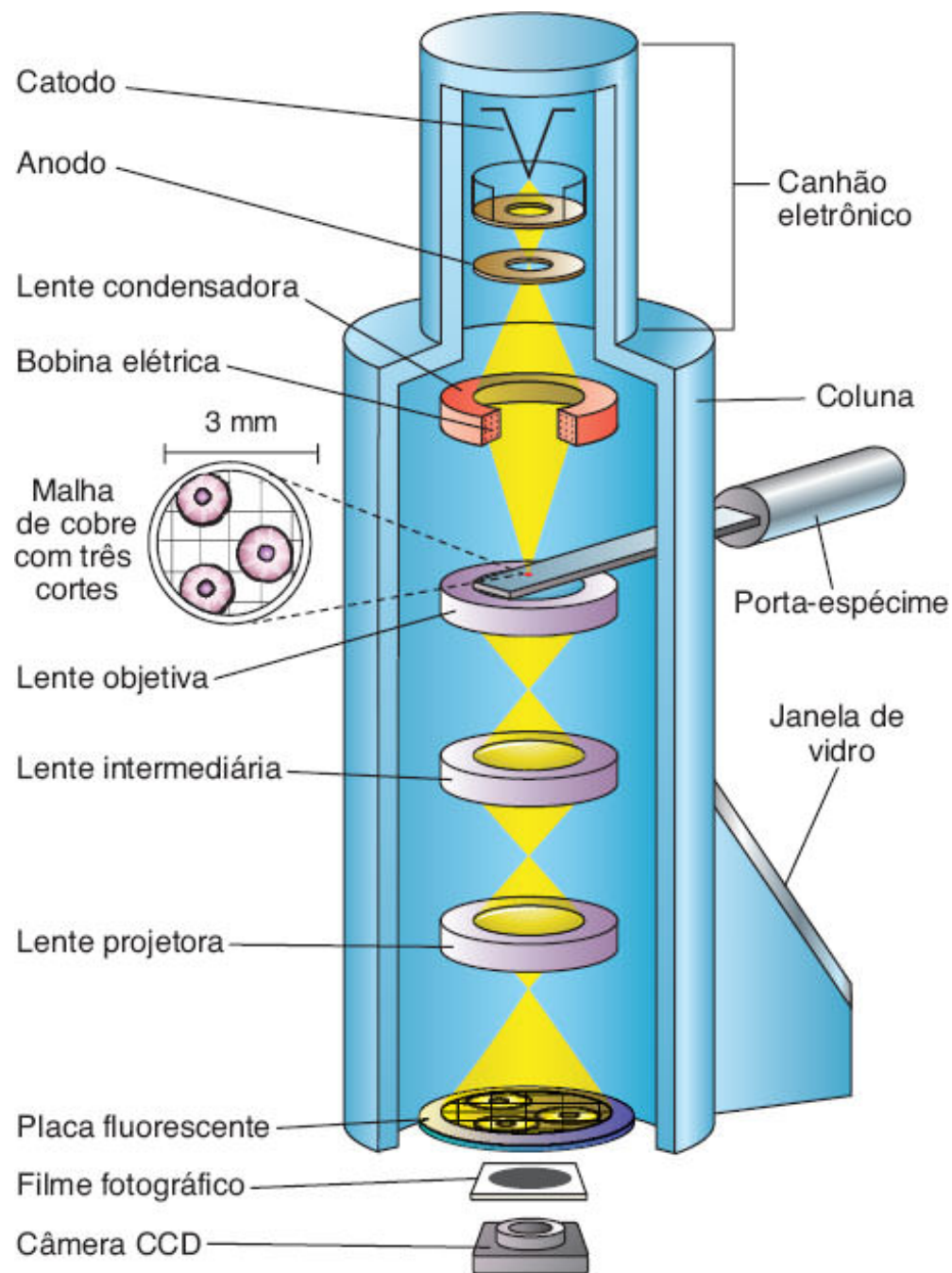



FIGURA 1.8 Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de transmissão com seus principais componentes.

Para haver boa interação entre o espécime e os elétrons e para a formação de uma boa imagem, o microscópio eletrônico utiliza cortes muito mais delgados que os de microscopia de luz (40 a 90 nm de espessura). Para conseguir esses cortes, os tecidos são incluídos em resinas plásticas, como as do tipo epóxi. Os blocos de tecidos são seccionados com navalhas de vidro ou de diamante, e os cortes são coletados sobre pequenas grades de metal (de cerca de 3 mm de diâmetro).

► Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura fornece imagens pseudotridimensionais das superfícies de células, tecidos e órgãos. Nesse microscópio, um feixe de elétrons de diâmetro muito pequeno é focalizado sobre o espécime, percorrendo sequencialmente (*i. e.*, varrendo) sua superfície. Ao contrário do microscópio eletrônico de transmissão, no microscópio de varredura os elétrons não atravessam o espécime (Figura 1.9). Os elétrons varrem uma delgada camada de metal previamente aplicada ao espécime e são refletidos pelos átomos do metal. Esses elétrons são capturados por um detector e transmitidos a amplificadores e outros componentes eletrônicos que geram um sinal, o qual resulta em uma imagem em preto e branco que pode ser observada em um monitor, gravada ou fotografada. As imagens são de fácil interpretação, pois os objetos parecem ser iluminados e apresentam locais sombreados, fornecendo uma ideia de três dimensões. Veja exemplos de imagens obtidas com

esse tipo de microscopia nas Figuras 12.3, 12.4, 17.4, 19.6 e 21.11.

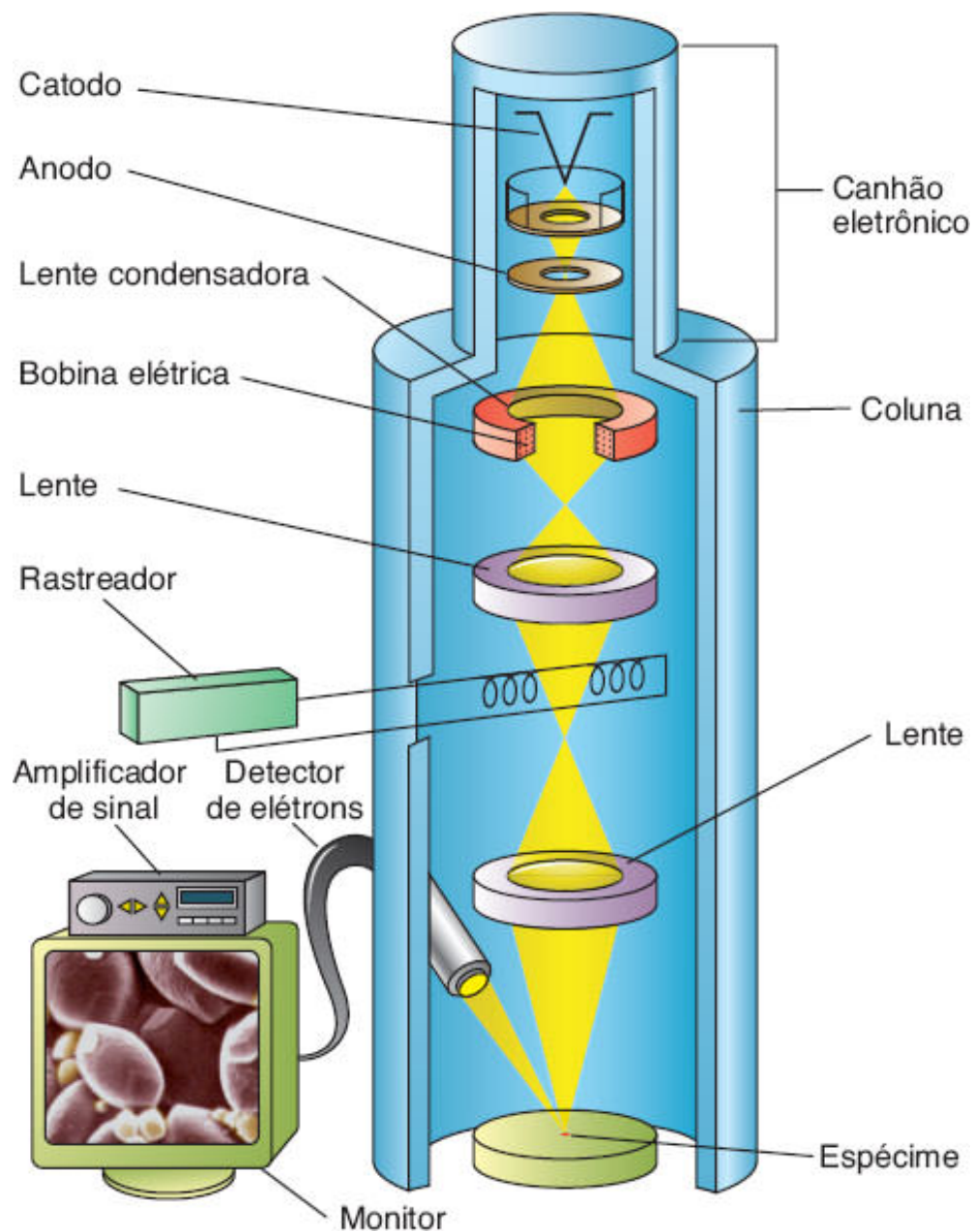



FIGURA 1.9 Desenho esquemático de um microscópio eletrônico de varredura com seus principais componentes.

RADIOAUTOGRAFIA EM SECÇÕES DE TECIDOS

A radioautografia *in situ* possibilita o estudo funcional de processos biológicos em cortes de tecidos pelo uso de radioatividade, aproveitando a capacidade de alguns tipos de emissões radioativas sensibilizarem emulsões fotográficas. Cristais de brometo de prata que foram colocados previamente na emulsão fotográfica funcionam como detectores de radioatividade da mesma maneira como eles respondem à luz em um negativo fotográfico. A primeira etapa do método consiste em fornecer átomos ou moléculas radioativas às células. A escolha dessas substâncias depende da finalidade do estudo: aminoácidos radioativos, nucleotídios radioativos, açúcares radioativos etc. Essas moléculas são chamadas de precursores, porque podem ser usadas pelas células para sintetizar moléculas maiores, como proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídios e glicoproteínas.

PARA SABER MAIS

Procedimento da radioautografia

Em um ambiente escuro, cortes dos tecidos a serem analisados são cobertos com uma emulsão fotográfica. Depois de um tempo adequado de exposição, as lâminas passam por uma revelação fotográfica e são depois examinadas ao microscópio. Os cristais da emulsão que foram atingidos por radiação originam pequenos grânulos pretos de prata metálica, que indicam a existência de radioatividade no tecido. As estruturas do corte que contêm moléculas radioativas

ficam, portanto, cobertas por esses grânulos. Esse procedimento pode ser realizado tanto em microscopia de luz como eletrônica (Figura 1.10).

Muitas informações podem ser obtidas pela localização de radioatividade em componentes de tecidos. Se o precursor fornecido tiver sido um aminoácido radioativo, é possível conhecer quais células de um tecido produzem mais e quais produzem menos proteínas, porque o número de grânulos de prata existentes sobre as células é proporcional à intensidade de síntese de proteína. Se for usado um precursor radioativo de DNA (como timidina radioativa), é possível determinar quais e que proporção de células de um tecido estão se preparando para dividir (Figura 1.11).

CULTURA DE CÉLULAS E TECIDOS

Células podem ser mantidas vivas e estudadas fora do corpo, o que é muito útil para se pesquisar o efeito isolado de moléculas naturais ou fármacos sobre um tipo de célula ou tecido. A cultura de células possibilita também a análise direta do comportamento de células vivas por meio de um microscópio, e, além disso, várias experiências que não podem ser realizadas em um animal vivo podem ser feitas *in vitro*.

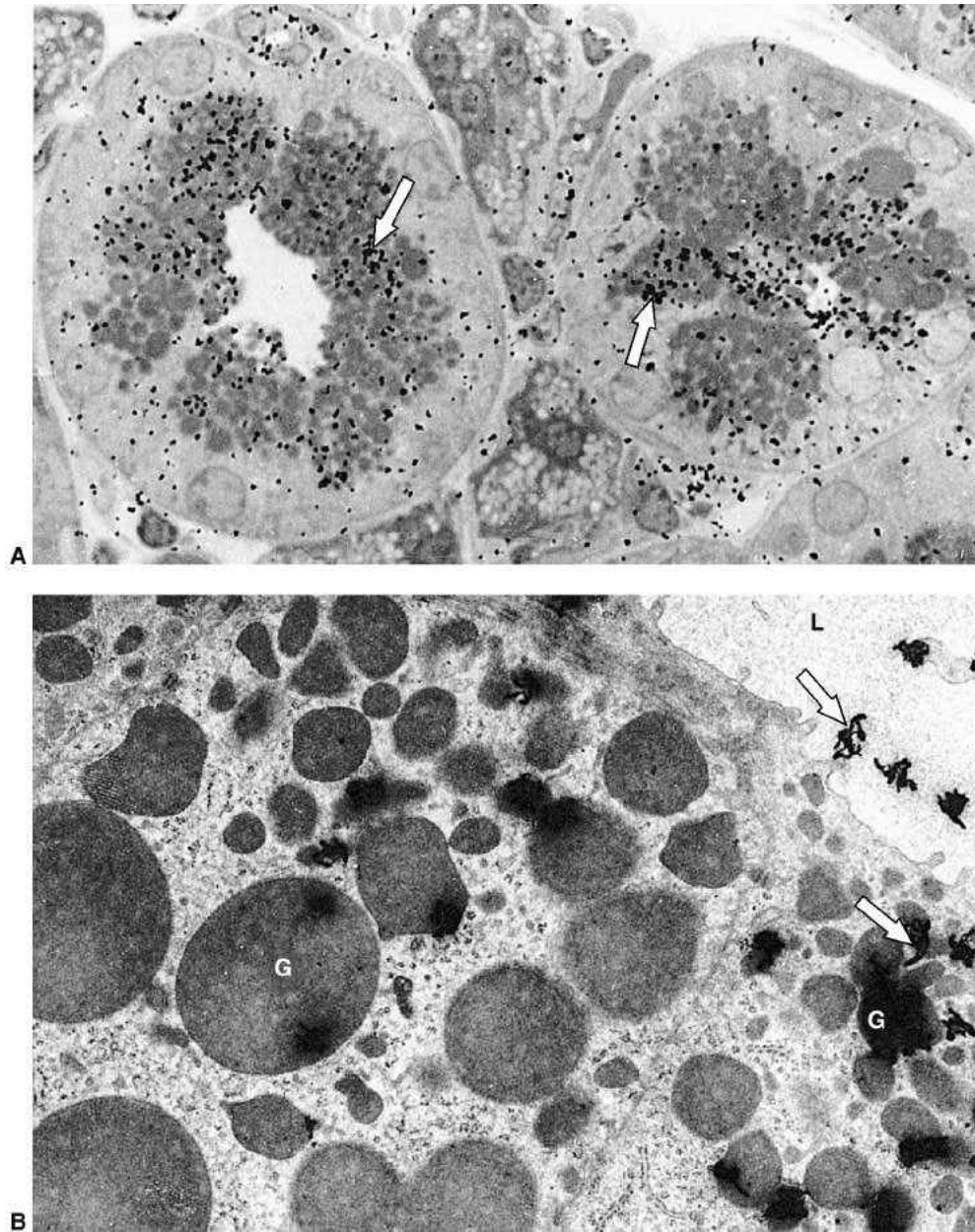



FIGURA 1.10 Radioautogramas de glândulas salivares submandibulares de um camundongo que foi injetado com 3H-fucose 8 horas antes do sacrifício. **A.** Ao microscópio de luz, observam-se grãos negros de prata (*setas*), que indicam as regiões celulares que estão radioativas. A maior parte da radioatividade está localizada nos grânulos citoplasmáticos das células dos ductos glandulares. (Médio aumento.) **B.** Tecido preparado para observação em microscópio eletrônico de transmissão. Observe os grãos de prata que aparecem como estruturas enoveladas (*setas*), localizadas principalmente sobre os grânulos

citoplasmáticos (G) e no lúmen (L) dos túbulos. (Grande aumento.) (**A** e **B.** Cortesia de T.G. Lima e A. Haddad.)

Enquanto em um organismo complexo as células são banhadas pelo plasma sanguíneo que contém centenas de substâncias diferentes, quando cultivadas *in vitro* elas são cultivadas em soluções de composição conhecida (sais, aminoácidos, vitaminas) às quais são frequentemente adicionados componentes do soro. Para preparar culturas de um tecido ou órgão, as células devem ser inicialmente separadas mecanicamente ou por meio de tratamento enzimático. Uma vez isoladas, as células podem ser cultivadas em suspensão ou colocadas sobre uma placa de Petri ou sobre uma lamínula de vidro, superfícies sobre as quais as células aderem e crescem sob forma de uma única camada de células (Figura 1.12). Todos os procedimentos com células e tecidos vivos devem obviamente ser executados em área estéril, usando-se soluções e equipamento estéreis.

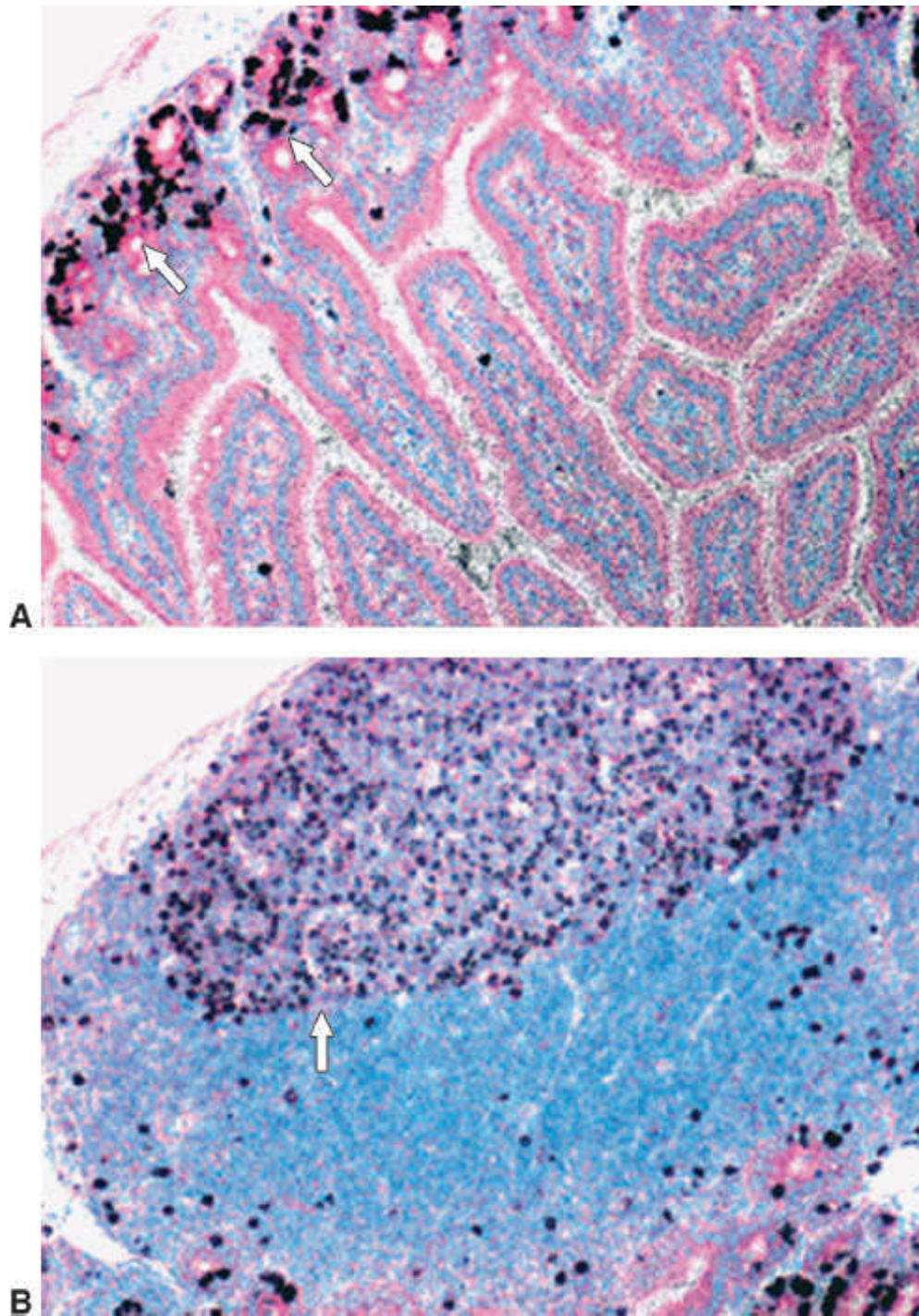



FIGURA 1.11 Radioautogramas de cortes de órgãos de um rato que foi injetado com 3H-timidina. Os radioautogramas foram expostos durante um tempo muito longo, e, por essa razão, os núcleos radioativos se tornaram fortemente marcados e aparecem cobertos por uma grande quantidade de grânulos escuros. **A.** Muitas células epiteliais estavam se dividindo na base das

glândulas intestinais (*setas*), mas nenhuma no restante das vilosidades. **B.** Um corte de linfonodo mostra que a divisão de suas células ocorre principalmente nos centros germinativos desta estrutura (*seta*). (**A** e **B.** Cortesia de Telma M.T. Zorn, Mauricio Soto-Suazo, Cleusa M.R. Pellegrini e W.E. Stumpf.)

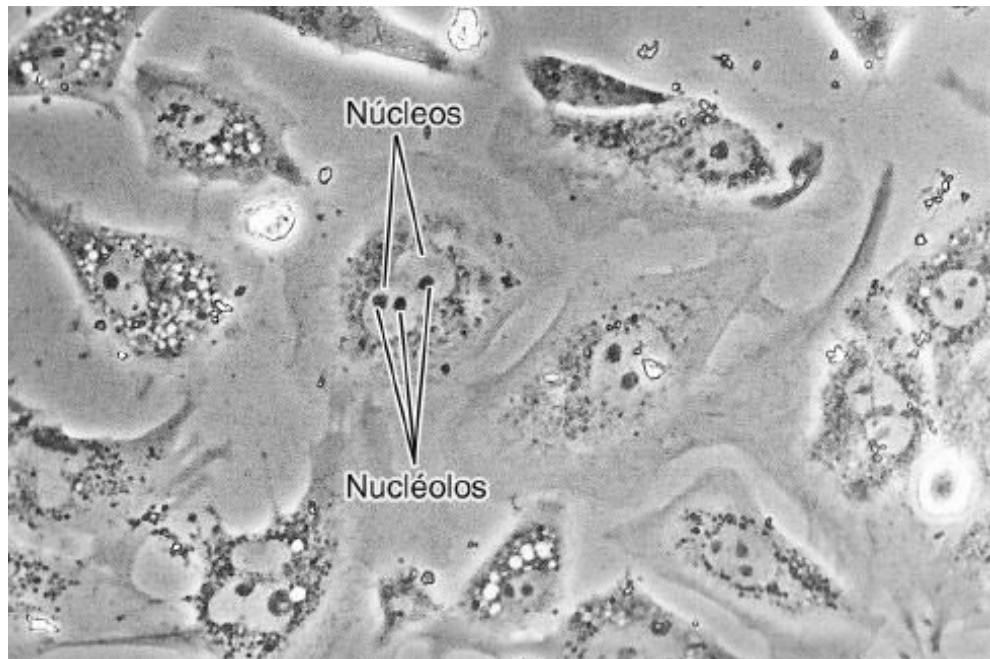



FIGURA 1.12 Fotomicrografia de células deciduais de camundongo cultivadas *in vitro* e observadas por microscopia de contraste de fase. Observam-se várias células de diferentes formas, algumas arredondadas, outras alongadas. Seus núcleos são bem visíveis, e muitos contêm um ou dois nucléolos no seu interior. O citoplasma ao redor dos núcleos contém muitas organelas. (Médio aumento. Cortesia de Fabiano G. Costa.)

PARA SABER MAIS

Linhagens de células

Culturas feitas com células obtidas diretamente de animais são chamadas culturas primárias. A maioria das células obtidas de tecidos normais tem uma duração de vida finita, programada geneticamente. Muitos tipos de células originalmente isolados a partir de tecidos normais ou patológicos e mantidos *in vitro* constituem agora linhagens permanentes de células, as quais podem ser mantidas indefinidamente em cultura. Para tornar possível essa "imortalidade" de células normais, é necessário submetê-las a um processo chamado de transformação.

HISTOLOGIA APLICADA

A cultura de células tem sido extensamente usada para o estudo do metabolismo de células normais e cancerosas e para o desenvolvimento de novos fármacos. Essa técnica também é útil para o estudo de microrganismos que só crescem no interior de células, como os vírus, o *Mycoplasma* e alguns protozoários.

Em citogenética, a determinação do cariótipo (o número e a morfologia dos cromossomos de um indivíduo) pode ser realizada pelo cultivo de linfócitos do sangue ou de fibroblastos da pele. Examinando células durante a divisão mitótica, podem-se descobrir anomalias no número e na morfologia dos cromossomos, que podem ser correlacionadas com várias doenças genéticas. Além disso, a cultura de células é essencial para a aplicação de técnicas modernas de biologia molecular.

FRACIONAMENTO CELULAR

Organelas e outros componentes das células e tecidos podem ser purificados e isolados por meio de uma técnica chamada fracionamento celular. Trata-se de um processo físico pelo qual é usada força centrífuga para separar organelas e componentes celulares em função de seus coeficientes de sedimentação. O coeficiente de sedimentação de uma partícula depende de seu tamanho e de sua forma, bem como da densidade e viscosidade do meio em que está suspensa (Figura 1.13). A composição química e as funções das organelas e moléculas podem então ser estudadas *in vitro*. As frações obtidas por essas técnicas podem ser analisadas ao microscópio eletrônico para verificar sua pureza (Figura 1.14).

HISTOQUÍMICA E CITOQUÍMICA

Os termos histoquímica e citoquímica são usados para indicar métodos que identificam e localizam substâncias em células e matriz extracelular, seja em cortes histológicos ou em células cultivadas. Há vários procedimentos para obter essas informações, a maioria baseada em reações químicas específicas ou em interações de alta afinidade entre moléculas. Esses métodos normalmente originam substâncias insolúveis coloridas (para microscopia de luz) ou elétron-densas (para microscopia eletrônica).

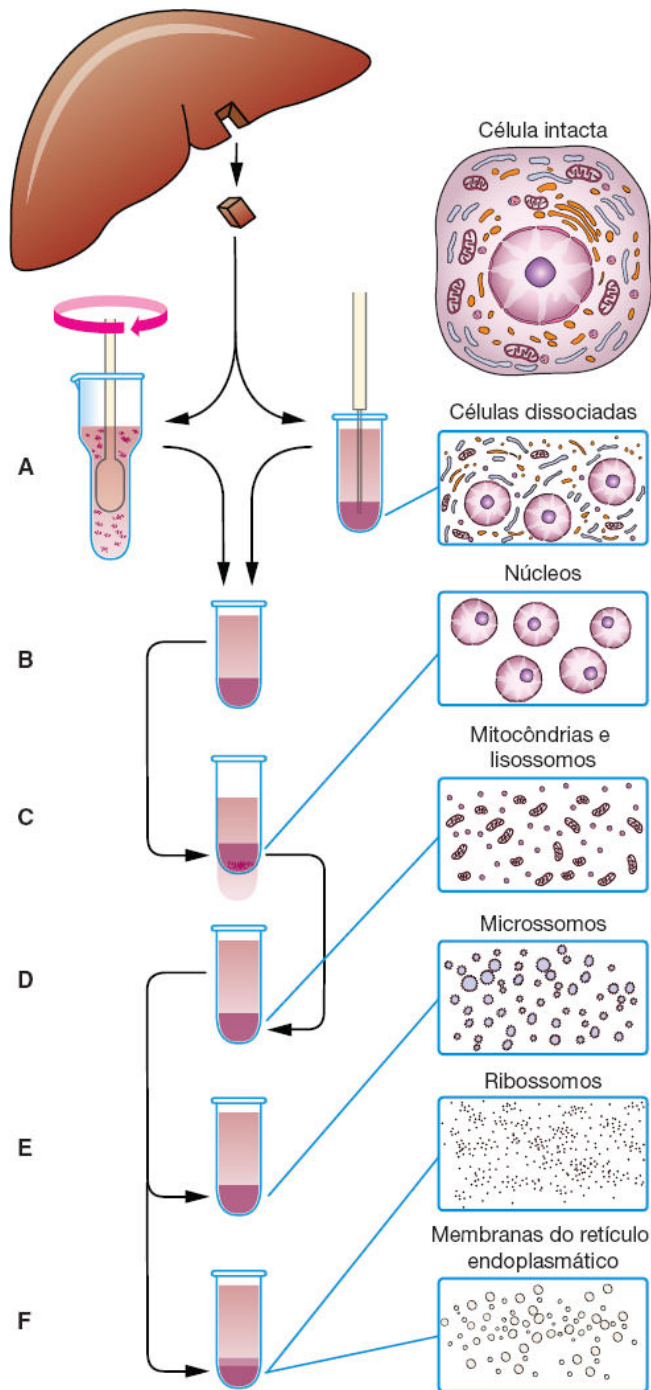



FIGURA 1.13 O fracionamento celular possibilita o isolamento de componentes da célula por meio de centrifugação diferencial. A coluna de desenhos *à direita* da figura mostra as organelas celulares obtidas ao fundo de cada tubo após cada centrifugação. A força centrífuga é expressa em unidades g, equivalentes à força da gravidade. **A.** Um fragmento de tecido é picado com uma navalha de barbear ou com tesoura e depois dissociado com um

homogeneizador ou por ultrassom. **B.** O tecido dissociado permanece em repouso durante cerca de 20 min para que grumos não dissociados e fibras da matriz extracelular precipitem. **C.** O sobrenadante é centrifugado a 1.000 g por 20 min. Os núcleos são precipitados no fundo do tubo. **D.** O sobrenadante é centrifugado a 10.000 g por 20 min. Mitocôndrias e lisossomos precipitam. **E.** O sobrenadante é centrifugado a 105.000 g por 120 min. Os microssomos precipitam. **F.** Se o sobrenadante é tratado com desoxicolato de sódio antes da centrifugação, os microssomos se dissociam e precipitam separadamente como ribossomos e membranas do retículo endoplasmático granuloso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom e Fawcett, 1968.)

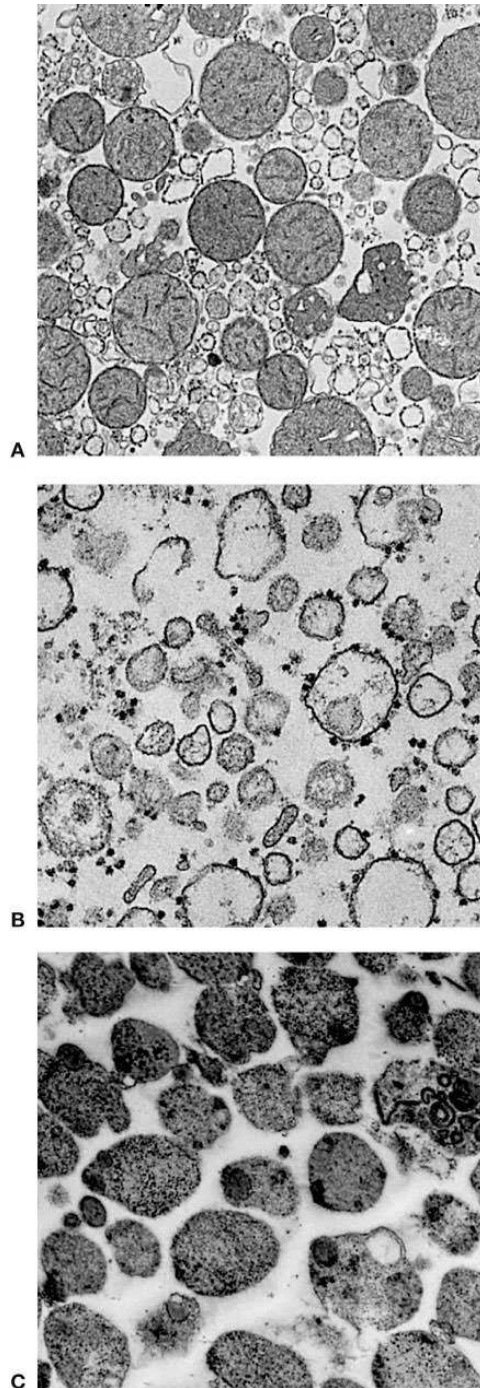



FIGURA 1.14 Micrografias eletrônicas de três frações celulares isoladas por centrifugação em gradiente de densidade. **A.** Fração de mitocôndrias contaminada com retículo endoplasmático. **B.** Fração de microssomos. **C.** Fração de lisossomos. (Grande aumento. Cortesia de P. Baudhuin.)

► Íons

Vários íons (p. ex., cálcio, ferro, fosfato) podem ser localizados em tecidos, usando reações químicas que produzem produtos insolúveis escuros ou coloridos (Figura 1.15).

► Ácidos nucleicos

O DNA pode ser identificado e quantificado nos núcleos das células por meio da reação de Feulgen, que produz cor vermelha no DNA. O DNA e o RNA também podem ser evidenciados pela coloração de células ou cortes de tecidos com corante básicos.

► Proteínas

Embora haja métodos gerais para detectar proteínas em células e cortes de tecidos, os métodos histoquímicos normalmente não possibilitam localização de proteínas específicas, o que pode ser feito pela imunocitoquímica (ver mais adiante neste capítulo).

Há, porém, vários métodos histoquímicos que revelam com maior ou menor especificidade um grupo grande de proteínas, as enzimas.

PARA SABER MAIS

Métodos histoquímicos para detecção de enzimas em cortes

Esses métodos geralmente aproveitam a capacidade das enzimas para reagir com ligações químicas específicas.

A maioria dos métodos histoenzimáticos funciona do seguinte modo:

- Cortes de tecidos são imersos em uma solução que contém o substrato da enzima cuja existência se quer verificar, e, dessa maneira, é possível que a enzima existente nas células ou na matriz interaja com seu substrato
- O corte é posto em contato com uma substância marcadora que reage com uma molécula resultante da degradação ou da transformação do substrato
- O produto final da reação, que deve ser insolúvel, precipita sobre o local que contém a enzima, denunciando-a; esse produto final deve ser colorido ou elétron-denso para ser visível por microscopia de luz ou eletrônica.

Ao examinar um desses cortes ao microscópio, é possível observar as células (ou organelas) cobertas com um material colorido ou elétron-denso.

Alguns exemplos de enzimas que podem ser detectadas são:

- Fosfatases: são enzimas amplamente encontradas no organismo. Elas clivam a ligação entre um grupo fosfato e um resíduo de álcool de moléculas fosforiladas. O produto final da reação é insolúvel e colorido, geralmente fosfato ou sulfeto de chumbo. Por essas técnicas podem-se detectar fosfatases alcalinas que têm sua atividade máxima em um pH alcalino (Figura 1.16). Frequentemente se usa uma

reação de detecção de fosfatases ácidas para demonstrar por microscopia de luz ou eletrônica lisossomos, organelas citoplasmáticas que contêm grande quantidade dessas enzimas (Figura 1.17)

- Desidrogenases: removem hidrogênio de um substrato e o transferem a outro. Há muitas desidrogenases nas células, onde elas têm um papel importante em vários processos metabólicos. A demonstração histoquímica de desidrogenases consiste em incubar cortes de tecidos não fixados em uma solução que contém uma molécula que, ao receber hidrogênio, precipita sob forma de uma substância colorida insolúvel. Por esse método, a succinodesidrogenase – enzima fundamental do ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) – pode ser localizada nas mitocôndrias
- Peroxidase: a peroxidase, existente em vários tipos celulares, é uma enzima que promove a oxidação de certos substratos e a transferência de íons de hidrogênio para peróxido de hidrogênio, produzindo ao mesmo tempo moléculas de água. A atividade de peroxidase em células de sangue, que é importante no diagnóstico de leucemias, pode ser evidenciada por esse método. Uma vez que a peroxidase é uma enzima extremamente ativa e produz rapidamente uma quantidade apreciável de precipitado insolúvel, ela tem uma importante aplicação prática: ser usada para marcar outras moléculas. Moléculas de peroxidase podem ser extraídas de vegetais, isoladas e acopladas com outras moléculas. Mais adiante neste

capítulo serão estudadas várias aplicações da marcação de moléculas com peroxidase.

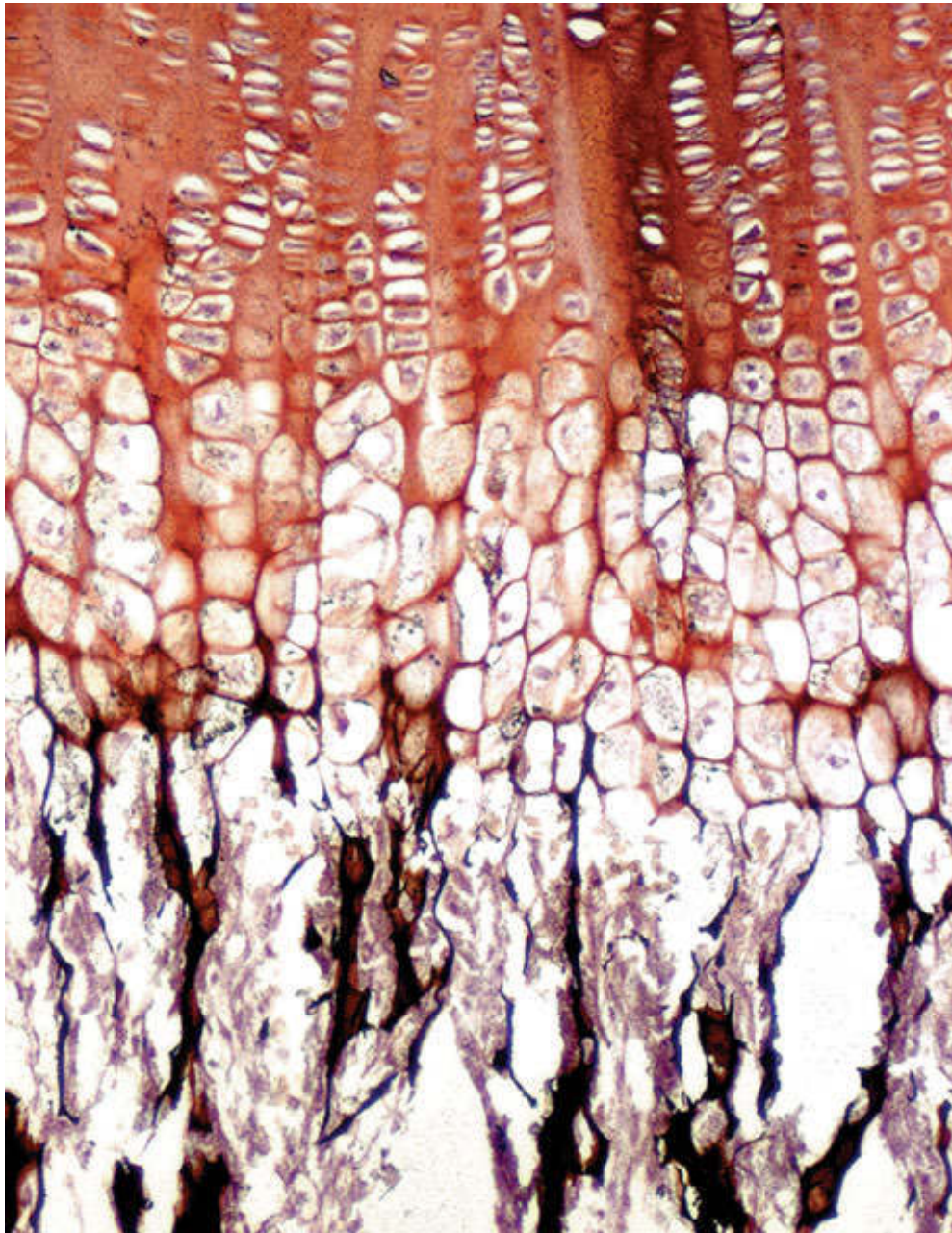



FIGURA 1.15 Fotomicrografia de um corte de osso tratado por uma técnica histoquímica para demonstrar íons cálcio. Os precipitados escuros na *parte inferior* da figura indicam a existência de fosfato de cálcio no osso e na cartilagem calcificada. Tecido cartilaginoso não calcificado (corado em alaranjado) está na *metade superior* da figura. (Médio aumento.)

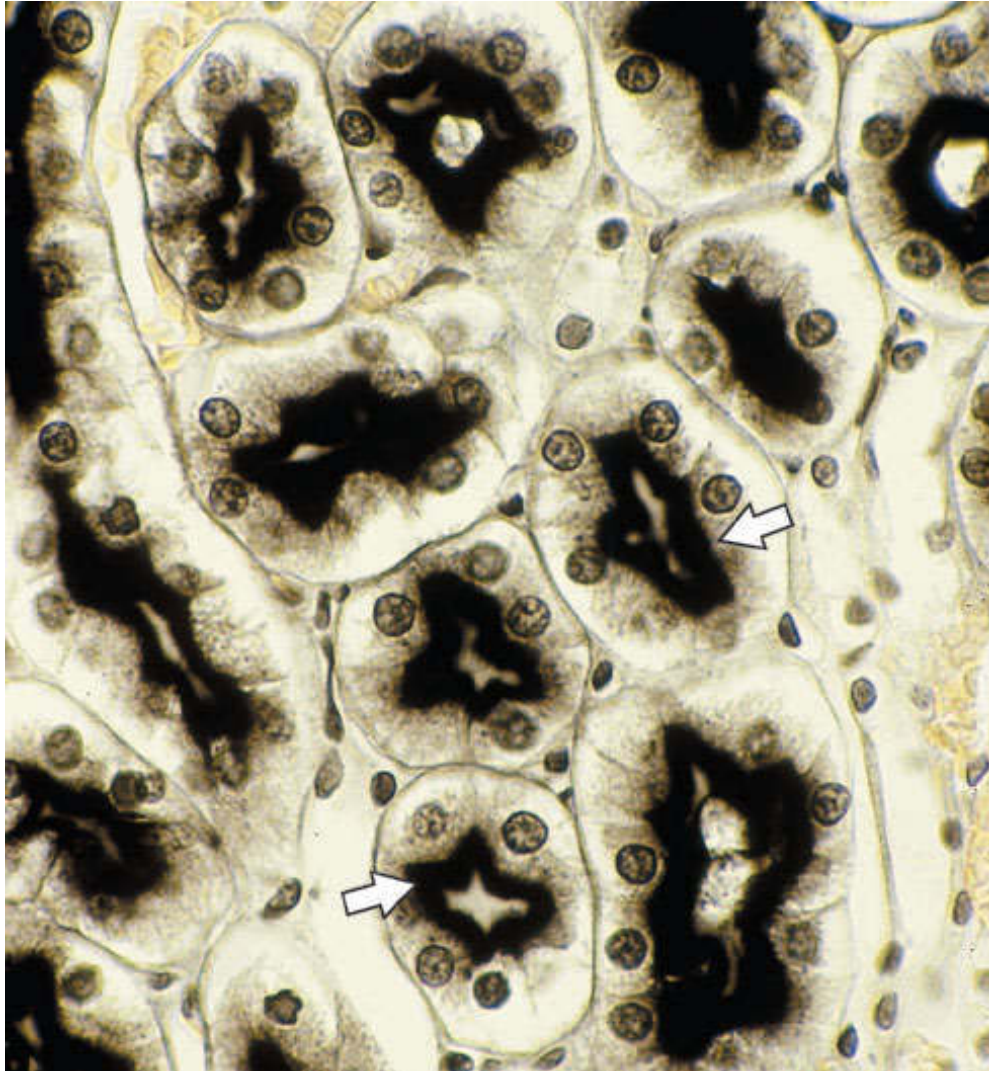



FIGURA 1.16 Fotomicrografia de corte de rim tratado pelo método de Gomori para demonstrar a enzima fosfatase alcalina. As regiões em que essa enzima é encontrada aparecem escuras em razão do precipitado de sais de chumbo (*setas*). (Médio aumento.)

PARA SABER MAIS

Como se faz a detecção de peroxidase

Para a detecção de peroxidase, células ou cortes de tecido são incubados em uma solução que contém peróxido de hidrogênio e 3,3-diaminoazobenzidina. Esta última substância é oxidada na presença de peroxidase, resultando em um precipitado insolúvel marrom ou elétron-denso que possibilita a localização da atividade de peroxidase em microscópios de luz e eletrônicos.

► Polissacarídios e oligossacarídios

Os polissacarídios do nosso organismo existem livres ou combinados com proteínas e lipídios. Quando combinados, eles constituem um grupo de moléculas heterogêneo e extremamente complexo. Eles podem ser demonstrados pela reação de ácido periódico-Schiff (PAS), que se baseia na transformação de radicais 1,2-glicol encontrados nos açúcares em resíduos de aldeído. Esses resíduos são, em seguida, revelados pelo reagente de Schiff, que produz uma coloração púrpura ou magenta nos locais do corte em que há muitos polissacarídios.

Um polissacarídio livre muito encontrado no organismo é o glicogênio, que pode ser demonstrado pela reação de PAS em fígado, músculo estriado e outros tecidos em que se acumula.

Glicoproteínas são moléculas de proteínas associadas a cadeias pequenas e ramificadas de açúcares (oligossacarídios). A cadeia proteica predomina em peso e volume sobre a cadeia de oligossacarídio. Enquanto algumas glicoproteínas não contêm nenhum grupo ácido (glicoproteínas neutras) e são PAS-positivas,

outras têm radicais carboxila ou sulfato. A Figura 1.18 mostra estruturas coradas pela reação de PAS.

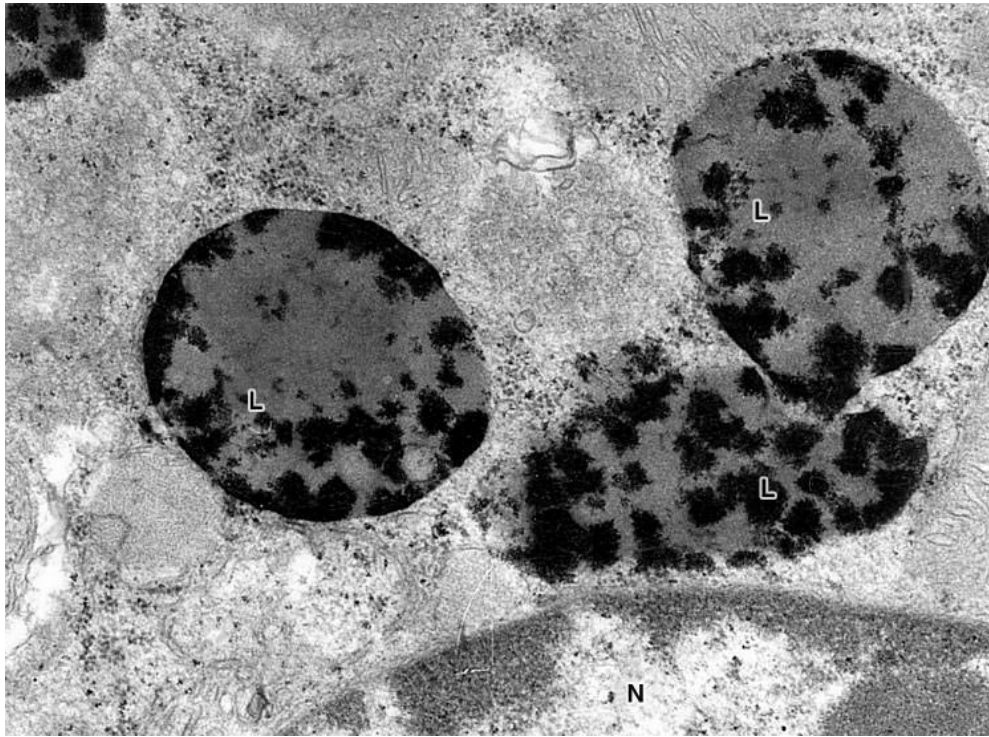



FIGURA 1.17 Detecção de fosfatase ácida. Micrografia eletrônica de uma célula de rim de rato que mostra três lisossomos (L) junto de um núcleo (N). O depósito escuro no interior dos lisossomos é fosfato de chumbo que precipitou nos locais em que havia fosfatase ácida. (Grande aumento. Cortesia de E. Katchburian.)

Glicosaminoglicanos são polissacarídios não ramificados, fortemente aniônicos, que contêm monossacarídios aminados (aminoaçúcares). Quando um grande número de cadeias de glicosaminoglicanos se prende ao longo de um eixo proteico, elas constituem os proteoglicanos. Alguns dos componentes mais importantes da matriz extracelular do tecido conjuntivo são

proteoglicanos (ver mais detalhes sobre essas moléculas nos Capítulos 5, *Tecido Conjuntivo*, e 7, *Tecido Cartilaginoso*). Diferentemente das glicoproteínas, nos proteoglicanos as cadeias de carboidrato constituem o componente principal da molécula. Glicosaminoglicanos e glicoproteínas ácidas são fortemente aniônicas por causa do seu alto conteúdo de grupos carboxila e de sulfato. Por essa razão, eles reagem intensamente com o corante *alcian blue*.

► Lipídios

O melhor meio utilizado para revelar lipídios são os corantes que são solúveis em lipídios. Cortes obtidos por congelação são imersos em soluções alcoólicas saturadas com esses corantes (os corantes sudan IV e sudan black são os mais usados). O corante se dissolve nas gotículas de lipídios, as quais adquirem a cor do corante. Métodos adicionais usados para a localização de colesterol e seus ésteres, de fosfolipídios e de glicolipídios são úteis para diagnosticar doenças metabólicas em que há acúmulo intracelular de diferentes tipos de lipídios.

FIGURA 1.18 Fotomicrografia de vilosidades intestinais coradas pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS). No epitélio de revestimento simples cilíndrico que reveste essas vilosidades, há células secretoras de muco denominadas células caliciformes. A secreção dessas células aparece intensamente corada pelo PAS devido ao alto conteúdo de polissacarídios do muco. Essas células têm a forma de uma taça de vinho, em que o pé da taça contém o núcleo, e a porção alargada, a secreção. A intensa coloração de uma faixa na superfície das células do revestimento epitelial é chamada bordadura estriada, que é constituída por uma grande quantidade de microvilosidades em cuja superfície existem muitos polissacarídios. Corte contracorado com hematoxilina para demonstrar os núcleos. (Médio aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Muitos procedimentos histoquímicos são usados em diagnóstico laboratorial de várias doenças. A reação de Perls para ferro, as reações de PAS-amilase para glicogênio e *alcian blue* para glicosaminoglicanos são habitualmente aplicadas a biopsias de tecidos de pacientes nos quais se quer diagnosticar doenças em que se acumulam nos tecidos quantidades elevadas de ferro (p. ex., hemocromatose, hemossiderose), glicogênio (glicogenoses), glicosaminoglicanos (mucopolissacaridoses) e esfingolipídios (esfingolipidoses).

DETECÇÃO DE MOLÉCULAS EM CORTES HISTOLÓGICOS POR MEIO DE INTERAÇÕES MOLECULARES DE ALTA AFINIDADE

Uma molécula em uma célula ou em um corte de tecido pode ser detectada por meio de compostos que interagem especificamente e se ligam com a molécula que queremos detectar. Esses compostos geralmente não têm cor e, para que possam ser vistos, devem ser previamente acoplados a um marcador. Marcador é um composto visível por microscopia de luz ou eletrônica e, quando está acoplado a uma substância com

afinidade específica por uma molécula, ela denuncia a presença dessa molécula (Figura 1.19). Os marcadores mais usados são: substâncias fluorescentes (para serem visualizadas com um microscópio de fluorescência ou de *laser*), átomos radioativos (para serem detectados por radioautografia), moléculas de enzimas como a peroxidase (que pode ser detectada pela demonstração da enzima com peróxido de hidrogênio e DAB), metais (geralmente partículas de ouro) que podem ser observados por microscopia de luz e eletrônica. Esses métodos se destinam principalmente a detectar açúcares, proteínas e ácidos nucleicos.

Faloidina, proteína A, lectinas e anticorpos são exemplos de compostos que interagem especificamente com outras moléculas.

A faloidina, que é extraída de um cogumelo (*Amanita phalloides*), interage fortemente com actina e é geralmente marcada com substâncias fluorescentes para demonstrar filamentos de actina.

A proteína A é uma proteína extraída de *Staphylococcus aureus* e que se liga à região Fc de moléculas de imunoglobulinas (anticorpos). Quando a proteína A é ligada a um marcador, podemos detectar imunoglobulinas em cortes histológicos.

As lectinas são proteínas ou glicoproteínas derivadas principalmente de sementes de vegetais que se ligam com alta afinidade e especificidade a determinados carboidratos. Diferentes lectinas interagem com diferentes açúcares ou sequências de açúcares. Elas, portanto, ligam-se a glicoproteínas, proteoglicanos e glicolipídios e são muito usadas para caracterizar moléculas de membranas celulares que contêm sequências específicas de açúcares.

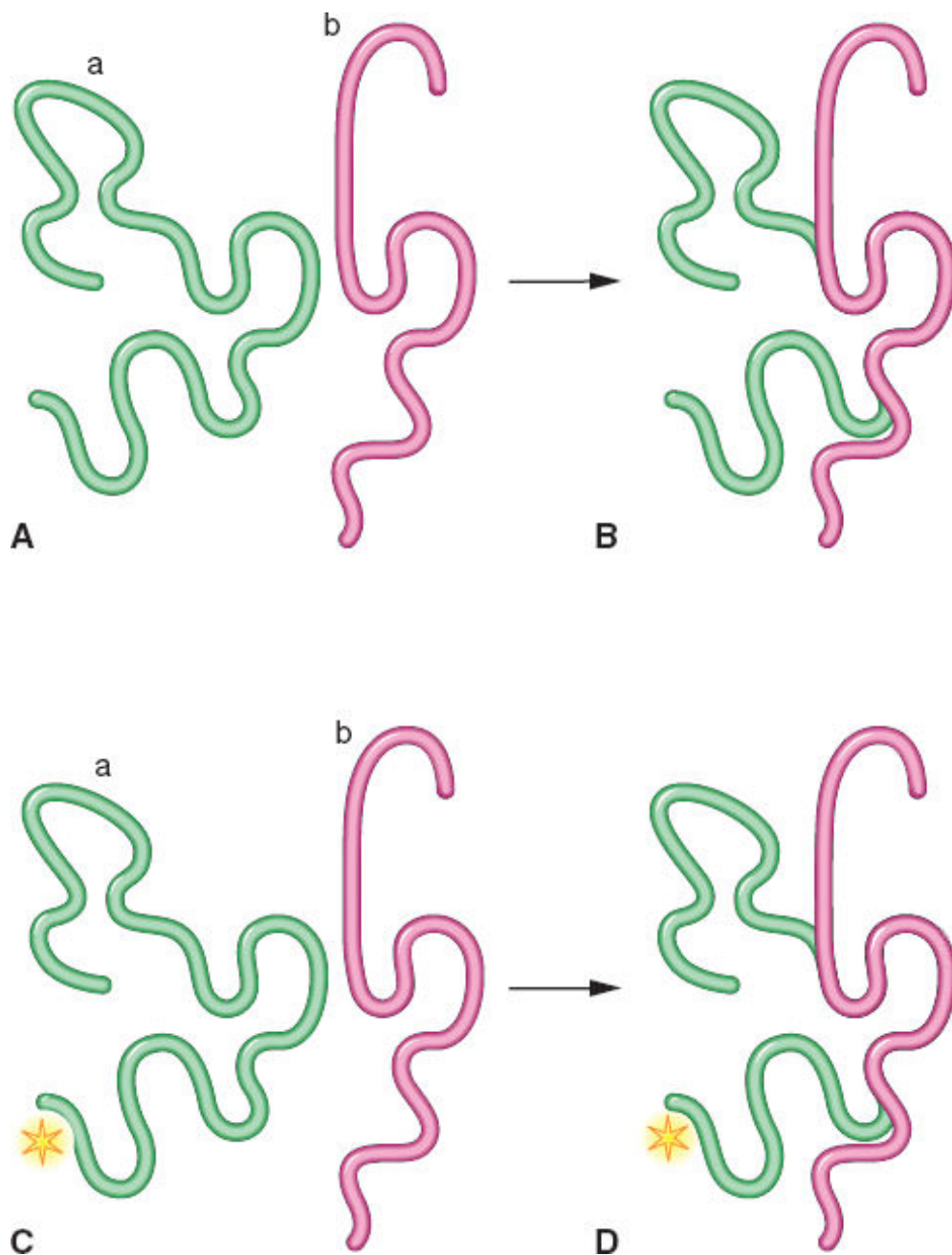



FIGURA 1.19 Substâncias que têm grande afinidade por uma molécula podem ser marcadas e usadas para identificar esta molécula. **A.** A molécula *a* tem uma afinidade intensa e específica por uma porção da molécula *b*. **B.** Se *a* e *b* são colocadas em contato, *a* se liga com a porção de *b* que ela reconhece. **C.** Um marcador, visível em microscopia de luz ou eletrônica, pode ser ligado à molécula *a*. O marcador pode ser um composto fluorescente, uma enzima como a peroxidase, uma partícula de ouro ou um átomo radioativo. **D.** A molécula *b*

pode ser detectada se existir em uma célula ou na matriz extracelular após incubação em uma solução que contém a molécula *a*.

► Imunocitoquímica

Um tipo de interação altamente específica entre moléculas é aquela que ocorre entre uma molécula e um anticorpo que a reconhece. Por essa razão, métodos que usam anticorpos são de grande utilidade para identificar e localizar proteínas e glicoproteínas. A imunocitoquímica é a metodologia que possibilita identificar, por meio de anticorpos, moléculas em cortes ou em células cultivadas.

Em uma reação imunocitoquímica, células em cultura ou um corte de tecido que supostamente contenham uma determinada proteína são incubados em uma solução que contém um anticorpo que reconhece essa proteína. Como o anticorpo não é visível por microscopia, suas moléculas devem ser inicialmente acopladas a um marcador. O anticorpo se liga especificamente à proteína e sua localização pode então ser evidenciada por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador que foi acoplado ao anticorpo.

Uma das exigências mais importantes da imunocitoquímica é a disponibilidade de um anticorpo contra a proteína que se pretende detectar. Isso significa que a proteína deve ter sido previamente purificada e isolada de modo que anticorpos possam ser produzidos contra ela.

Anticorpos monoclonais e policlonais

Suponhamos que se queira produzir anticorpos contra a proteína X de uma determinada espécie animal (um rato, um humano). Se X já está isolada, ela é injetada em outra espécie (um coelho, uma cabra). Se a proteína for suficientemente diferente para este animal reconhecê-la como estranha, o animal produzirá anticorpos contra a proteína (anticorpo de coelho contra proteína X de rato ou anticorpo de cabra contra proteína X humana). Esses anticorpos são coletados do plasma do animal e usados para imunocitoquímica.

PARA SABER MAIS

Técnicas de imunocitoquímica

Há fundamentalmente duas técnicas usadas em imunocitoquímica:

- Técnica direta de imunocitoquímica: nessa técnica, o anticorpo (monoclonal ou policlonal) contra a proteína X é ligado a um marcador apropriado. Um corte de tecido é incubado com o anticorpo durante algum tempo, de modo que o anticorpo interage e se liga à proteína X (Figura 1.20). Em seguida, o corte é lavado para remover o anticorpo não ligado. O corte pode então ser observado por microscopia de luz ou eletrônica, dependendo do marcador utilizado (uma substância fluorescente, uma enzima, partículas de ouro). Se o marcador foi peroxidase ou outra enzima, o corte deve ser colocado em contato com o substrato dessa enzima antes de ser analisado (ver "Histoquímica e citoquímica"). Os locais do corte que contêm a proteína X ficarão fluorescentes, ou serão

cobertos por um precipitado escuro ou colorido em razão da presença da enzima ou de partículas de ouro

- Técnica indireta de imunocitoquímica: é mais sensível, porém requer mais etapas na sua execução. Se quisermos detectar uma proteína X existente em tecidos de ratos, é necessário inicialmente produzir dois anticorpos diferentes: (1) em um coelho se produzem anticorpos (monoclonais ou policlonais) contra a proteína X de rato; (2) em um procedimento paralelo, imunoglobulina de um outro coelho (normal, não imunizado) é injetada em uma terceira espécie (p. ex., uma ovelha ou uma cabra). Imunoglobulina de coelho é considerada estranha por ovelhas ou cabras, que respondem produzindo um anticorpo contra a imunoglobulina – um antianticorpo ou anti-imunoglobulina. Esse anticorpo é, em seguida, ligado a um marcador adequado.

Na primeira etapa da técnica indireta, um corte de tecido de rato que supostamente contém a proteína X é incubado inicialmente com anticorpo de coelho antiproteína X de rato. Depois de lavar os cortes, eles são incubados com o antianticorpo marcado que reconhecerá e se ligará ao anticorpo de coelho que se havia ligado à proteína X (Figura 1.21). Em seguida, o corte é observado ao microscópio de luz ou eletrônico após tratamento adequado, dependendo do marcador utilizado. Apesar de ser mais complexa, a técnica de imunocitoquímica indireta é mais sensível, respondendo com um sinal maior que a técnica direta, o que pode ser observado pela comparação das Figuras 1.20 e 1.21. Há métodos

indiretos que envolvem o uso de outras moléculas intermediárias, como a técnica que utiliza biotina-avidina.

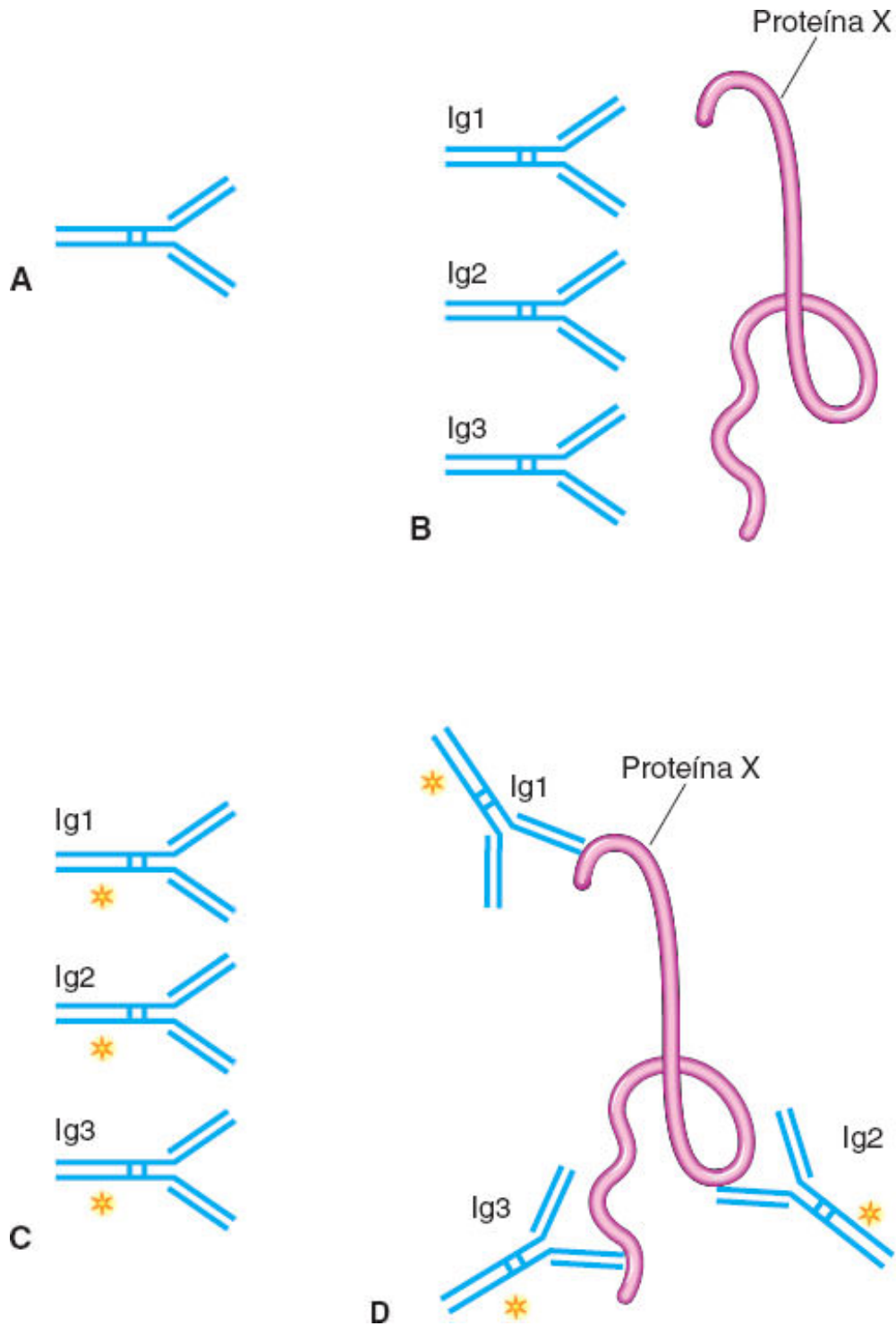



FIGURA 1.20 Técnica indireta de imunocitoquímica. **A.** Produção de um anticorpo policlonal primário. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie; por exemplo, um coelho. Várias imunoglobulinas (Ig) de coelho são produzidas contra a proteína X de rato. **B.** Produção de um anticorpo secundário. Ig de outro coelho, normal e não imunizado, é isolada e injetada em um animal de uma terceira espécie; por exemplo, uma cabra. São produzidas Ig de cabra contra Ig de coelho. As Ig de cabra são purificadas e acopladas a um marcador. **C.** Primeira etapa da reação imunocitoquímica. As Ig de coelho reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X. **D.** Segunda etapa da reação imunocitoquímica. As Ig de cabra marcadas reconhecem e se ligam às Ig de coelho, indicando a existência da proteína X. Em um microscópio, os locais do corte que contêm a proteína X podem ser reconhecidos.

Quando se oferece um antígeno X a um animal, vários grupos (clones) de linfócitos deste animal podem reconhecer porções diferentes de X, e os vários grupos de linfócitos produzem anticorpos diferentes contra as várias porções, resultando em uma mistura de anticorpos. Essa mistura constitui o que se chama de anticorpo policlonal.

É possível, por outro lado, fornecer a proteína X para linfócitos mantidos em cultura (na verdade são linfócitos que foram fundidos com células de um tumor). Os diferentes grupos (clones) de linfócitos produzirão anticorpos diferentes contra as várias porções da proteína X. Cada clone pode ser isolado e cultivado isoladamente, de modo que os diferentes anticorpos contra X podem ser coletados separadamente. Cada um desses anticorpos constitui um anticorpo monoclonal. Há várias vantagens em usar um anticorpo monoclonal em comparação a um anticorpo policlonal; por exemplo, eles costumam ser mais específicos (e,

portanto, mais precisos no reconhecimento da proteína X). Por esse motivo, haverá menos ligações inespecíficas com outras proteínas, as quais podem causar resultados falso-positivos.

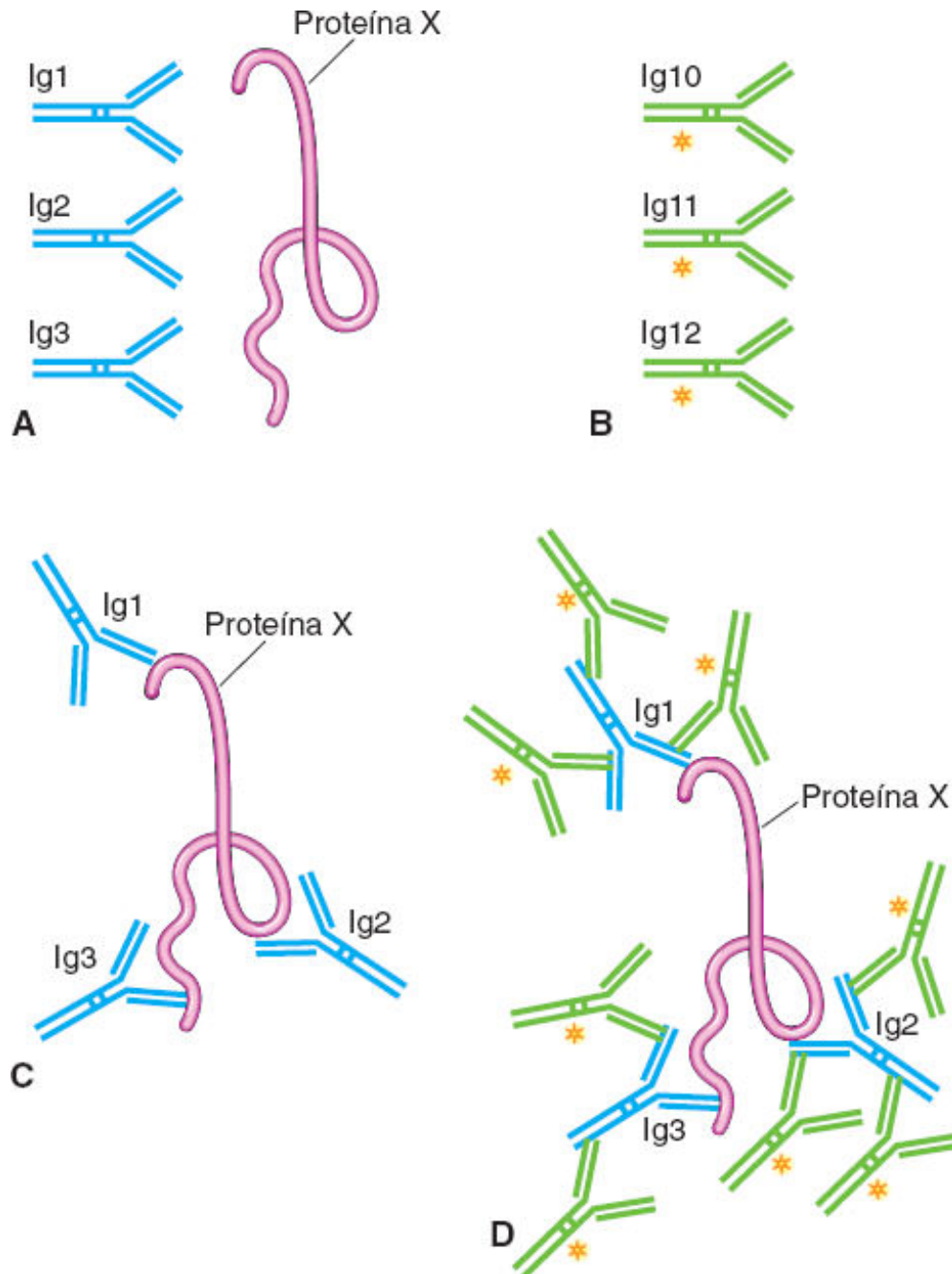



FIGURA 1.21 Técnica direta de imunocitoquímica. **A.** Molécula de imunoglobulina (Ig). **B.** Produção de anticorpo policlonal. A proteína X de um rato é injetada em um animal de outra espécie; por exemplo, um coelho. Várias

Ig de coelho são produzidas contra diferentes regiões da proteína X. **C.** Marcação do anticorpo. As Ig de coelho são acopladas a um marcador visível por microscopia. **D.** Reação imunocitoquímica. As Ig marcadas reconhecem e se ligam a diferentes porções da proteína X encontradas em um corte. Em um microscópio, os locais do corte que contêm a proteína X podem ser reconhecidos.

HISTOLOGIA APLICADA

A imunocitoquímica contribuiu significativamente para a pesquisa em biologia celular e para o aprimoramento de procedimentos diagnósticos. As Figuras 1.22 a 1.26 contêm exemplos de detecção imunocitoquímica de moléculas. A Tabela 1.1 mostra algumas das aplicações rotineiras de procedimentos de imunocitoquímica na prática clínica.

► Técnicas de hibridização

O desafio central da moderna biologia celular é entender o funcionamento das células em seus detalhes moleculares. Esse objetivo requer técnicas que viabilizem a análise das moléculas envolvidas no processo de fluxo de informação do DNA para proteína e no controle desse fluxo. Muitas técnicas são baseadas em hibridização (ou hibridação). Hibridização é a ligação entre duas moléculas de cadeia única de ácidos nucleicos (DNA com DNA, RNA com RNA ou RNA com DNA) que se reconhecem um ao outro se suas sequências forem complementares, formando

moléculas de cadeia dupla. A hibridização possibilita a identificação de sequências específicas de DNA ou RNA.

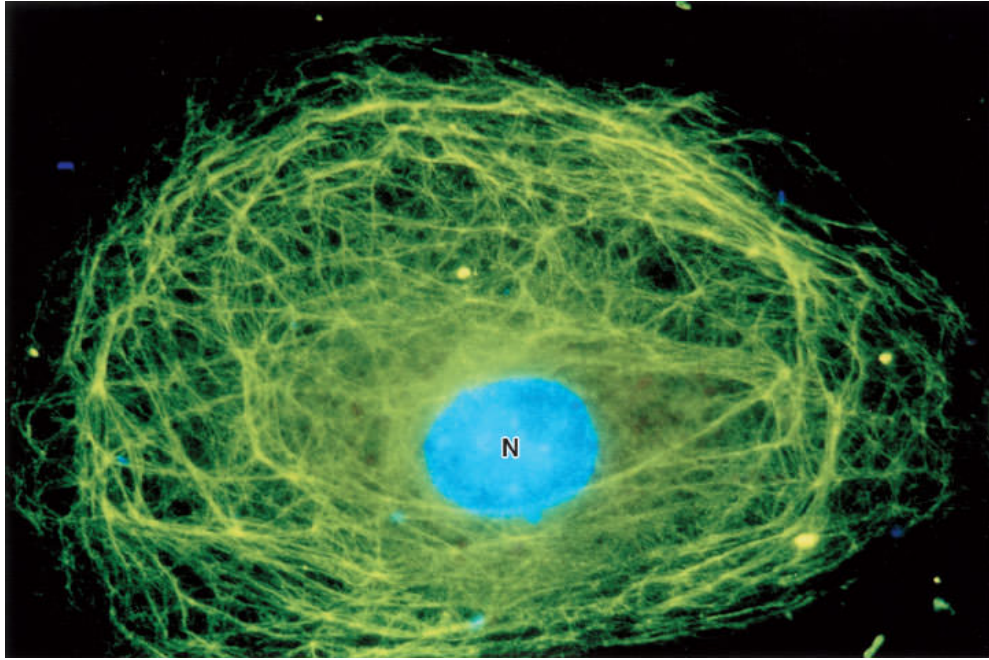



FIGURA 1.22 Fotomicrografia de uma célula decidual de camundongo cultivada *in vitro*. A proteína desmina, que forma filamentos intermediários que fazem parte do citoesqueleto, foi detectada com uma técnica de imunofluorescência (imunocitoquímica) indireta. Uma malha de filamentos intermediários fluorescentes é visível na maior parte do citoplasma. O núcleo (N) está corado em azul. (Grande aumento. Cortesia de Fabiano G. Costa.)

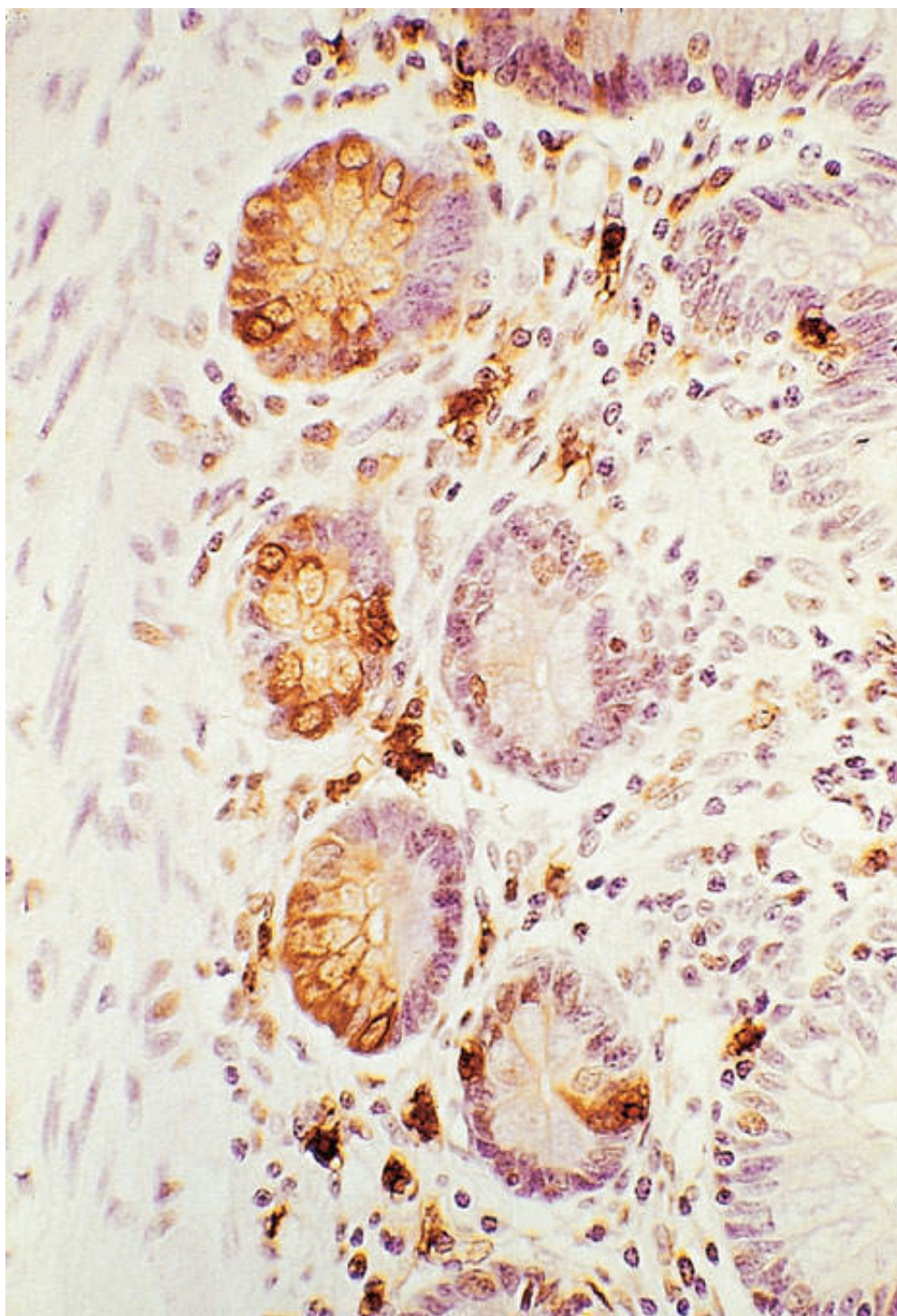



FIGURA 1.23 O antígeno carcinoembriônico é uma proteína encontrada em vários tumores malignos, principalmente da mama e dos intestinos. Esta fotomicrografia é uma demonstração imunocitoquímica de antígeno carcinoembriônico em uma secção de um adenocarcinoma de intestino grosso. O anticorpo estava marcado com peroxidase, evidenciada pela cor marrom.

Portanto, os locais corados em marrom indicam células que contêm o antígeno carcinoembriônico. (Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento.)

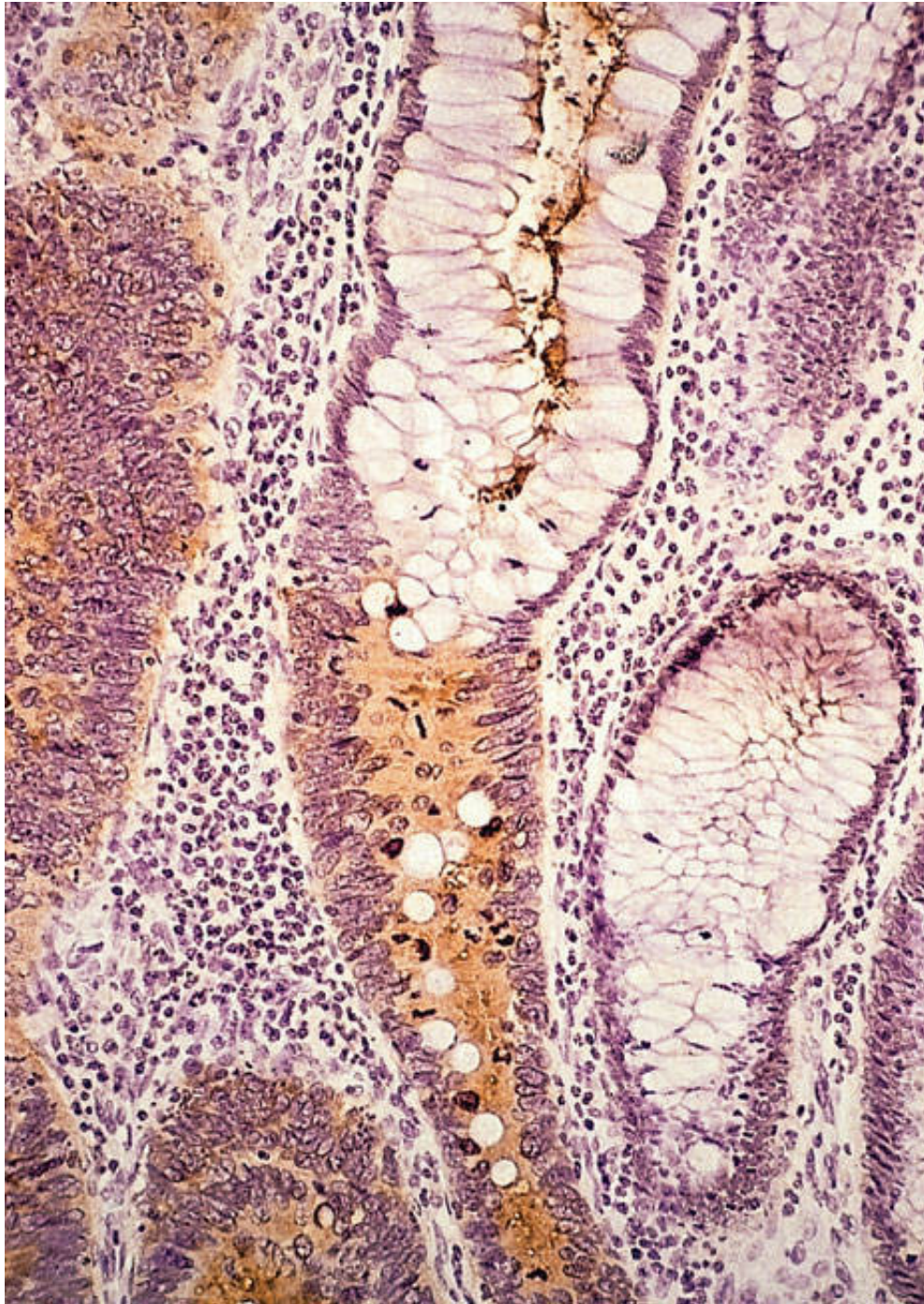



FIGURA 1.24 Fotomicrografia de um corte de intestino delgado no qual um anticorpo foi aplicado contra a enzima lisozima para demonstrar lisossomos em macrófagos e em células de Paneth. A cor marrom é o resultado da reação feita para demonstrar a enzima peroxidase, que foi o marcador acoplado ao anticorpo secundário. Núcleos contracorados com hematoxilina. (Médio aumento.)

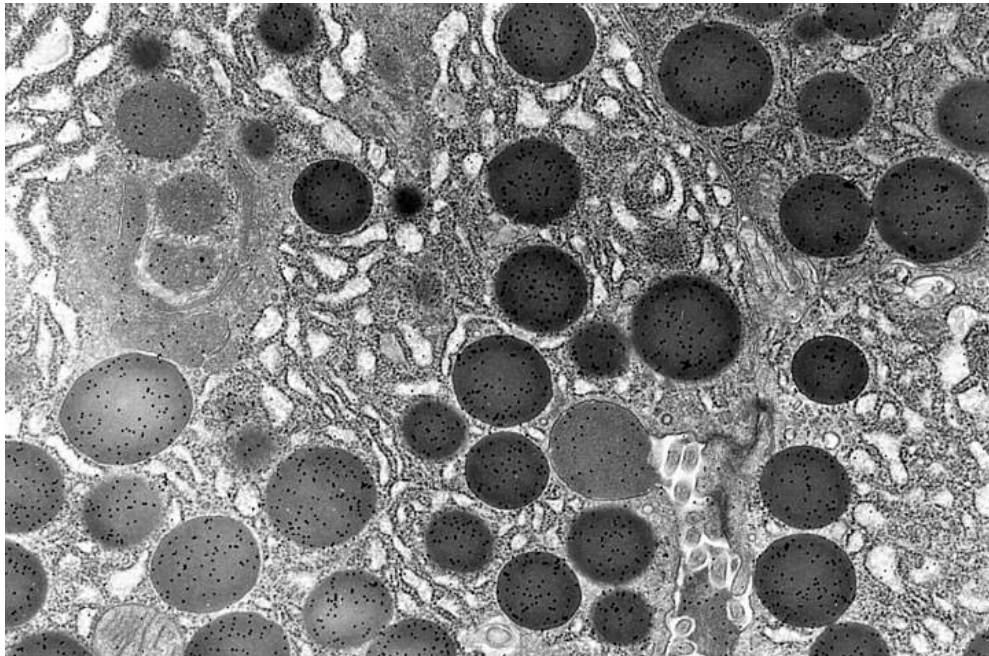



FIGURA 1.25 Esta eletromicrografia mostra secção de uma célula acinosa do pâncreas que foi incubada com anticorpo antiamilase e, em seguida, com proteína A marcada com partículas de ouro. A proteína A tem alta afinidade por moléculas de anticorpo. As partículas de ouro são vistas como delicados pontos pretos sobre os grânulos de secreção. (Grande aumento. Cortesia de M. Bendayan.)

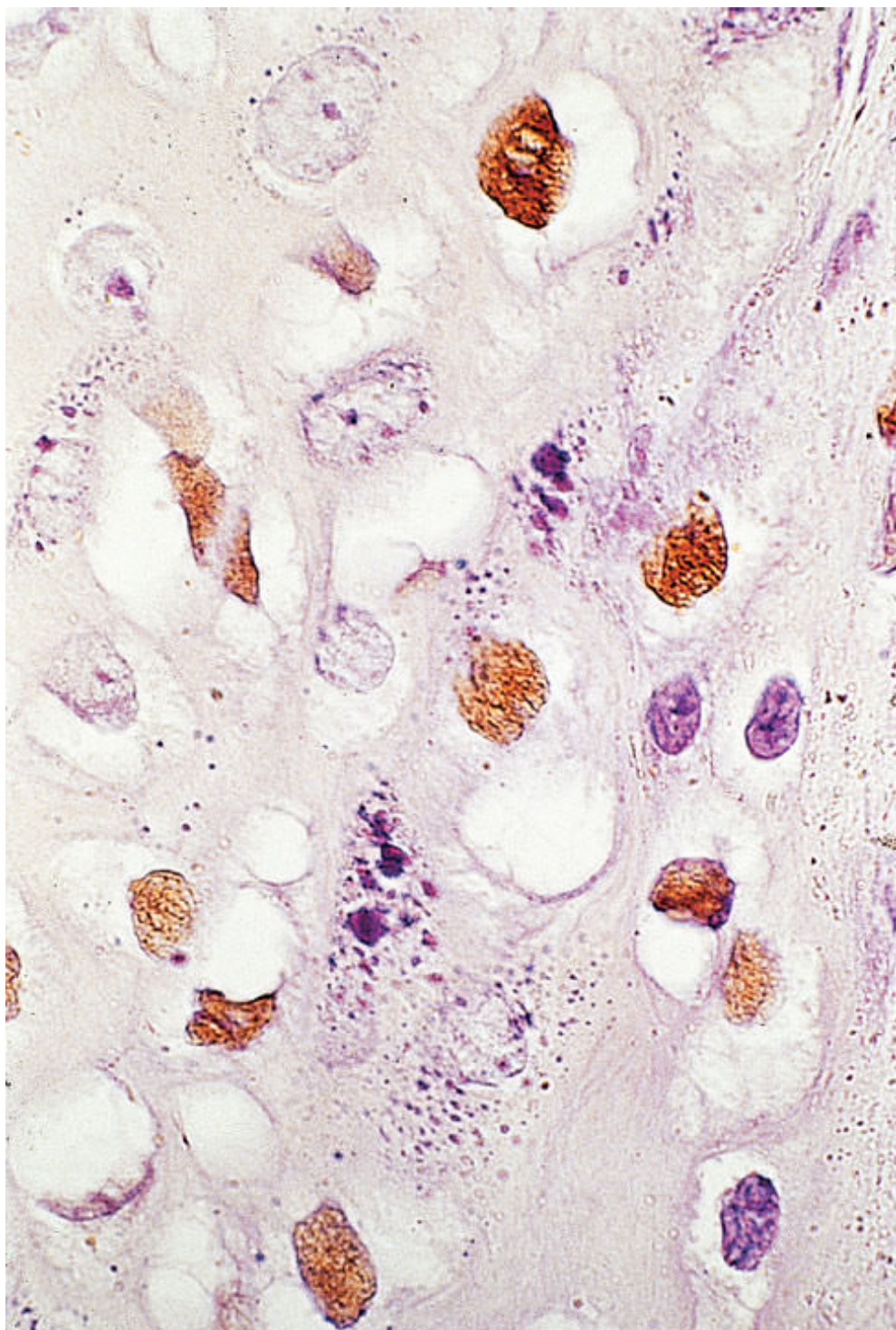



FIGURA 1.26 Corte de um tumor epitelial benigno (condiloma) submetido a hibridização *in situ*. As áreas marrons são regiões em que o DNA de vírus de papiloma humano tipo 2 (HPVII) é encontrado. (Contracoloração: hematoxilina. Médio aumento. Cortesia de J.E. Levi.)

Tabela 1.1

Aplicação de imunocitoquímica para diagnóstico e controle de tratamento de algumas doenças.

Antígenos	Finalidade diagnóstica ou terapêutica
Proteínas de filamentos intermediários	
Citoqueratinas	Tumores de origem epitelial
Proteína fibrilar ácida glial	Tumores de certas células da neuróglia
Vimentina	Tumores de tecido conjuntivo
Desmina	Tumores de tecido muscular
Outras proteínas	
Hormônios proteicos ou polipeptídicos	Tumores produtores de hormônios proteicos ou
Antígeno carcinoembriônico (CEA)	Tumores de glândulas, principalmente as do tubo digestivo e mamárias
Receptores para hormônios esteroides	Tumores de glândulas mamárias (para escolha de terapia)
Antígenos de vírus	Infecções virais

Hibridização in situ

Quando aplicada diretamente a células e cortes de tecidos, esfregaços ou cromossomos de células mitóticas, a técnica é chamada de hibridização *in situ*. Essa técnica é excelente para averiguar se uma célula tem uma sequência específica de DNA (p. ex., um gene ou parte de um gene), ou para definir a localização de um gene em um cromossomo ou identificar as células nas quais um gene específico está sendo transcrito. Um trecho de DNA deve ser inicialmente desnaturado por calor ou agentes desnaturantes, fazendo com que as suas duas cadeias se separem. As cadeias (chamadas de sondas) tornam-se, então, prontas para serem ligadas a um segmento de cadeia simples de

DNA ou a um segmento de RNA que sejam complementares à sequência que desejamos analisar. A sonda pode ser obtida por clonagem, por amplificação da sequência por meio de PCR (reação em cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction*) ou por síntese se a sequência desejada for curta. A sonda deve ser ligada a um marcador, normalmente um isótopo radioativo (que pode ser localizado por radioautografia) ou um nucleotídio modificado (digoxigenina), que pode ser identificado por imunocitoquímica.

Na hibridização *in situ*, as lâminas que contêm os cortes de tecido, células ou cromossomos são inicialmente aquecidas para separar as cadeias duplas de seu DNA. Em seguida, uma solução contendo a sonda é colocada sobre o espécime por um período necessário para hibridização. Depois de lavar a lâmina, a localização da sonda ligada a sua sequência complementar é revelada pelo marcador utilizado (ver Figura 1.26).

Hibridização pode também ser executada com DNA ou RNA purificados, colocados em apoios sólidos. Trechos de moléculas de DNA ou de RNA são separados por tamanho por meio de eletroforese em gel de agarose ou em gel de poliacrilamida. Em seguida, são transferidos a uma folha de náilon ou de nitrocelulose por meio de um solvente em que os ácidos nucleicos podem ser analisados por hibridização. A técnica de identificação de DNA é chamada de *Southern blotting*; quando a eletroforese é feita com moléculas de RNA, a técnica é chamada *Northern blotting*.

As técnicas de hibridização são altamente específicas e habitualmente utilizadas em pesquisa, diagnóstico clínico e medicina forense.

PROBLEMAS NA INTERPRETAÇÃO DE CORTES

► Distorções e artefatos provocados pelo processamento dos tecidos

Ao estudar e interpretar cortes de tecidos, é importante lembrar-se de que o que está sendo observado é o resultado final de uma série de processos que começam com a fixação e terminam com a coloração do corte. As várias etapas desse procedimento podem distorcer os tecidos, fornecendo uma imagem que pode diferir da que os tecidos apresentavam quando vivos. Uma causa de distorção é a retração produzida pelo fixador, pelo etanol e pelo calor da parafina usada para inclusão. A retração é atenuada quando os tecidos são incluídos em resina.

Uma consequência da retração é o aparecimento de espaços artificiais nas células e entre as células e outros componentes de tecido. Outra fonte de espaços artificiais é a perda de moléculas que não foram mantidas corretamente nos tecidos pelo fixador ou que foram retiradas pelas soluções de desidratação e clareamento. Exemplos de moléculas não preservadas são o glicogênio e lipídios.

Todos esses espaços artificiais e outras distorções causadas pelo procedimento de preparação dos cortes são chamados artefatos de técnica. Outros artefatos podem incluir pregas do corte (que podem ser confundidas com capilares sanguíneos), precipitados de corantes ou de sujeira (que podem ser confundidos com grânulos citoplasmáticos) e muitos mais. Os estudantes devem estar atentos para a existência de artefatos e

precisam tentar reconhecê-los para não serem enganados por eles.

► Totalidade do tecido

Uma grande dificuldade apresentada por cortes de microscopia de luz é a impossibilidade de se corar diferencialmente todos os componentes das células e tecidos em um só preparado. Seria muito desejável, mas quase impossível, observar células por um microscópio de luz e enxergar os seus núcleos, as mitocôndrias, os lisossomos, os peroxissomos, todos envolvidos por uma membrana celular e, externamente, por uma membrana basal e por matriz extracelular contendo fibras colágenas, elásticas e reticulares. Para se conseguir essa imagem, é necessário examinar várias preparações diferentes, cada qual corada por outro método, e assim obter uma visão completa da composição e estrutura de um tecido. Por outro lado, o microscópio eletrônico de transmissão torna possível a observação de células com todas as suas organelas e inclusões, envolvidas pela membrana e pelos componentes da matriz extracelular.

► Duas dimensões e três dimensões

Quando uma estrutura tridimensional é cortada em secções muito delgadas, as secções parecem ter somente duas dimensões: comprimento e largura. Isso frequentemente conduz o observador a erros se ele não se conscientizar de que uma esfera seccionada é vista como um círculo e que um tubo seccionado é

visto como um anel (Figura 1.27). Quando um corte é observado ao microscópio, o estudante sempre deve imaginar que algo pode estar faltando à frente ou atrás daquele corte, uma vez que muitas estruturas são mais espessas que o corte. Além disso, deve lembrar-se também de que os componentes de um tecido ou órgão são geralmente seccionados ao acaso.

Para entender a arquitetura de um órgão, é necessário estudar secções feitas em planos diferentes. Às vezes, somente a análise de secções consecutivas e a sua reconstrução em um volume tridimensional tornam possível compreender a organização de um órgão complexo.

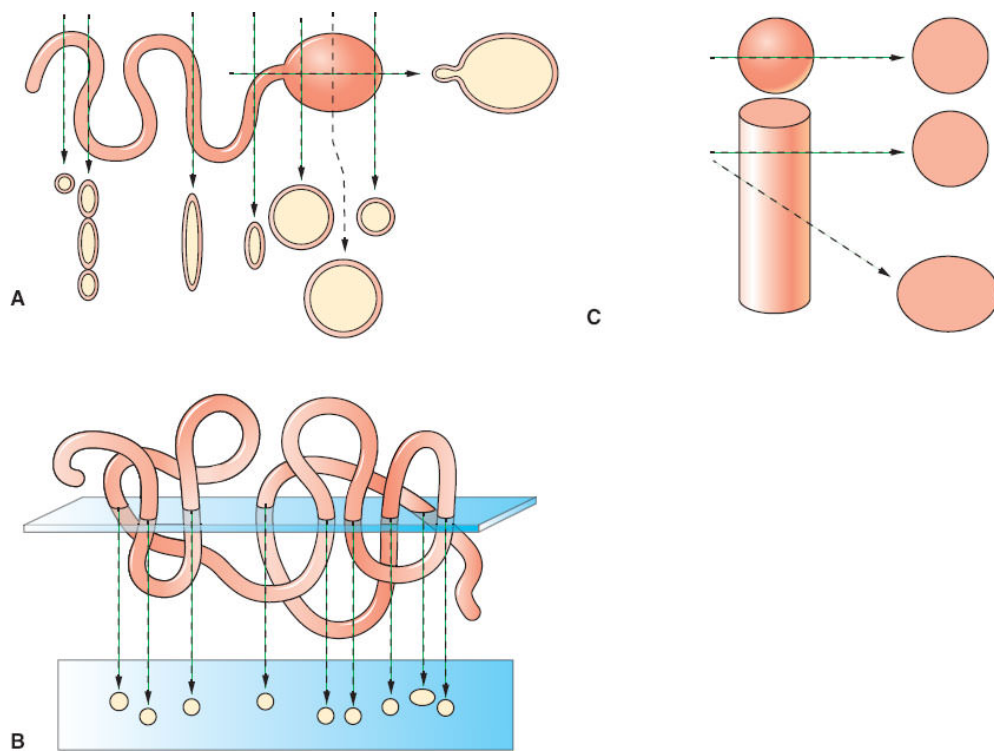



FIGURA 1.27 Como diferentes estruturas tridimensionais são observadas após serem cortadas em secções delgadas. **A.** Diferentes secções de uma esfera oca e de um tubo oco. **B.** Um corte ao longo de um único tubo enovelado pode ser visto como cortes de vários tubos. **C.** Cortes através de uma esfera sólida e através de um cilindro sólido podem ser semelhantes.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J et al. Molecular biology of the cell. 3. ed. New York: Garland; 1994.

Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 1968.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D. Molecular cell biology. 2. ed. New York: Scientific American Books; 1990.

Hayat MA. Electron microscopy of enzymes. Vols.1-5. New York: Van Nostrand-Reinhold; 1973-1977.

James J. Light microscopic techniques in biology and medicine. Amsterdam: Martinus Nijhoff Medical Division; 1976.

Junqueira LC, Cossermelli W, Brentani R. Differential staining of collagen types I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. Arch Histol Jpn. 1978,; 41:267-74.

Meek GA. Practical electron microscopy for biologists. New York: Wiley; 1976.

Pearse AGE. Histochemistry: theoretical and applied. 4. ed. London: Churchill-Livingstone; 1980.

Rochow TG, Tucker PA. Introduction to microscopy by means of light, electrons, X rays, or acoustics. New York: Plenum Press; 1994.

Rogers AW. Techniques of autoradiography. 3. ed. Amsterdam: Elsevier; 1979.

Rubbi CP. Light microscopy. Essential data. New York: Wiley; 1994.

Spencer M. Fundamentals of light microscopy. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.

Stoward PJ, Polak JM (Eds.). Histochemistry: the widening horizons of its applications in biological sciences. New York: Wiley; 1981.

Questões múltipla escolha

1) Assinale as alternativas corretas:

a) Histologia significa estudo de células e tecidos, bem como da associação destes em órgãos

--> **b)** Para o estudo microscópico, são usados pedaços de tecidos sem processamento

c) Os microscópios são usados, porque as células e os componentes da matriz extracelular têm dimensão muito pequena

--> **d)** As etapas de preparação de uma lâmina envolvem a fixação e a coloração

--> **e)** A fixação é realizada simplesmente para evitar a digestão das células por autólise

2) **Para estudarmos um tecido ao microscópio, enumere as etapas que devem ser seguidas como procedimento de rotina:**

--> **a)** Fixação: processo químico ou físico que facilita a ação de enzimas presentes no tecido, mantendo-o vivo

b) Fixação: processo químico ou físico que possibilita a estabilização de moléculas do tecido

c) Inclusão: processo de infiltração com parafina ou resinas plásticas que possibilita o endurecimento das amostras

d) Secção: as amostras são seccionadas com lâminas de aço ou vidro para obtenção de cortes de 1 a 10 micrômetros de espessura

e) Coloração: diversos corantes podem ser empregados, mas a maioria se comporta como compostos acidófilos (afinidade por ácidos) e basófilos (afinidade por bases)

3) Assinale as alternativas incorretas:

a) O microscópio de luz é composto por um sistema de lentes: condensador e ocular

--> **b)** As três lentes funcionam em sequência, de acordo com o trajeto da luz

--> **c)** O poder de resolução define a capacidade de distinguir a menor distância entre dois pontos

--> **d)** O limite de resolução do microscópio de luz é de aproximadamente 0,2 m

e) A lente ocular determina o poder de resolução do microscópio

4) Dentre os sistemas de microscopia de luz pode-se dizer que:

a) As microscopias de contraste de fase e contraste diferencial de interferência se baseiam na propriedade de a luz alterar sua velocidade ao atravessar uma determinada estrutura

--> **b)** A microscopia confocal se baseia exclusivamente na iluminação por um feixe de luz muito estreito

c) A microscopia confocal de varredura a *laser* permite a observação de um plano de foco de um espécime e a reunião de vários planos para a reconstrução tridimensional

d) Na microscopia de fluorescência, as células ou os tecidos são iluminados com um comprimento de onda e emitem luz em outro comprimento, fazendo com que as estruturas apareçam brilhantes e coloridas

--> **e)** A microscopia de fluorescência permite a observação de estruturas coradas com substâncias que criam densidades, e não cores diferentes

5) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O microscópio eletrônico de transmissão é um sistema que permite um aumento de cerca de 120.000 para observação de células, uma vez que funciona com um feixe de elétrons que atravessa cortes muito finos (40-90 nm de espessura)

--> **b)** No microscópio eletrônico de transmissão, os elétrons liberados pelo filamento são submetidos a uma voltagem constante, alcançando altas velocidades

c) No microscópio eletrônico de varredura as imagens são pseudotridimensionais, porque o feixe de elétrons varre a superfície da amostra

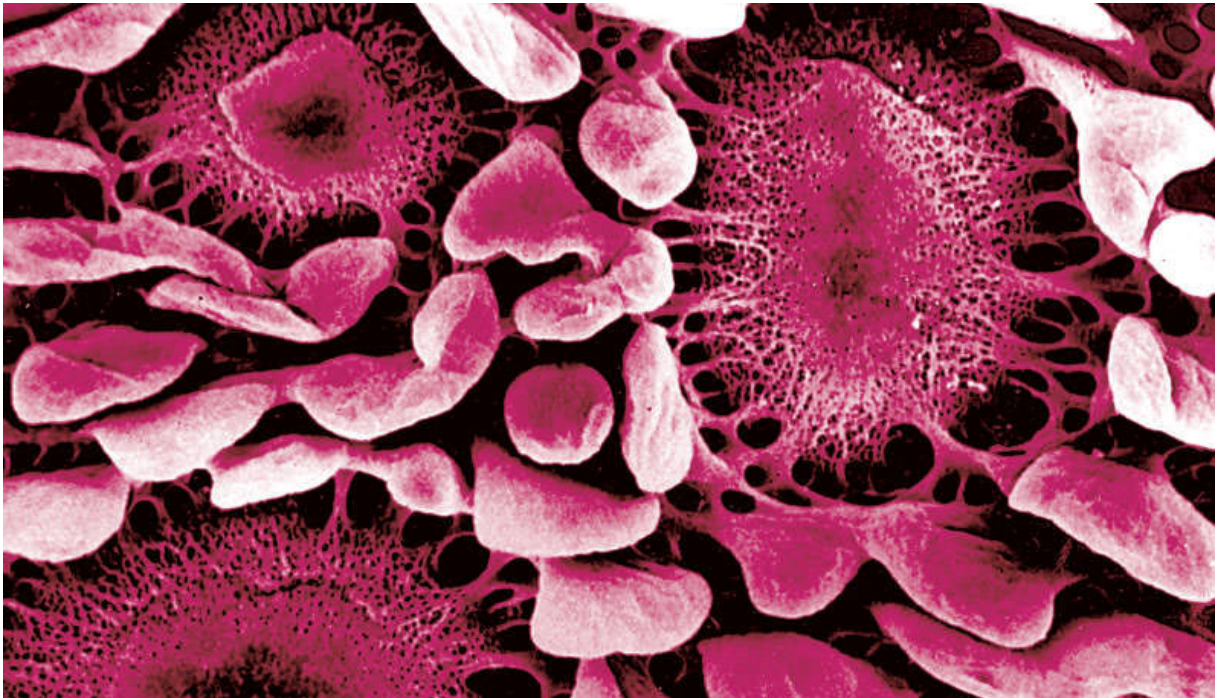
d) A radioautografia permite o estudo de diversos processos, dentre eles síntese proteica, síntese de DNA e de polissacarídios, uma vez que precursores radioativos são fornecidos para a célula e o trajeto dessas moléculas pode ser traçado

--> **e)** Células e tecidos não podem ser estudados sem que se sejam fixados, porque não existem técnicas adequadas para mantê-los vivas fora do organismo ou para fracioná-los

6) Diversas moléculas podem ser detectadas em células e tecidos por meio de:

a) Reações histoquímicas que se baseiam na afinidade entre o substrato celular e a sustância utilizada

b) Reações histoquímicas que podem ser utilizadas para detectar íons, ácidos nucleicos, proteínas, poli e oligossacarídios, e lipídios

--> **c)** Colorações de rotina que identifiquem proteínas específicas

d) Reações imunocitoquímicas que possibilitam a localização de proteínas específicas com anticorpos marcados

e) Hibridização *in situ*, técnica que torna possível a localização direta de uma sequência específica de DNA ou RNA

7) As reações de imunocitoquímica podem ser diretas ou indiretas, porque:

--> **a)** Dependem da utilização de anticorpos monoclonais ou policlonais

--> **b)** Baseiam-se na utilização de um ou mais marcadores fluorescentes

c) Podem ser realizadas em uma (anticorpo ligado a marcador) ou várias etapas (sequência de reações com anticorpos)

--> **d)** Permitem observação em microscópio de luz e fluorescência, respectivamente

--> **e)** São realizadas em várias etapas, que dependem do tipo de marcador ligado ao anticorpo

2 INTRODUÇÃO AO ESTUDO DAS CÉLULAS | CITOPLASMA

CÉLULAS PROCARIONTES E EUCARIONTES | ORGANELAS

As células são as unidades funcionais e estruturais dos seres vivos. Apesar da grande variedade de animais, plantas, fungos, protistas, bactérias e arqueobactérias, existem somente dois tipos básicos de células: as procariontes e as eucariontes.

As células eucariontes se diferenciam pelo fato de possuírem em seu interior compartimentos delimitados por membranas, conhecidos como organelas. O núcleo é o compartimento que mais se destaca quando esse tipo de célula é observado ao microscópio.

Durante a evolução dos metazoários, as células eucariontes foram, aos poucos, modificando-se e especializando-se, e passaram a exercer determinadas funções com maior rendimento. O processo de especialização das células denomina-se diferenciação celular. Ele se caracteriza por uma sequência de modificações morfológicas, bioquímicas e funcionais que transformam uma célula indiferenciada, que executa apenas as funções celulares básicas essenciais, em uma célula capaz de realizar funções especializadas com grande eficiência.

A diferenciação celular é um processo importante durante o desenvolvimento embrionário; por exemplo, precursores das células musculares se alongam, sintetizam proteínas fibrilares contráteis e dão origem a uma célula adaptada para a conversão eficiente de energia química em trabalho mecânico. Durante a diferenciação, as modificações morfológicas são precedidas por ativação de genes que resulta em síntese de proteínas específicas; um exemplo é a síntese de grande quantidade das proteínas contráteis actina e miosina pelos precursores da célula muscular, além de várias outras proteínas responsáveis pela organização correta da actina e da miosina no citoplasma.

As células eucariontes, quando observadas ao microscópio óptico após colorações rotineiras como a de hematoxilina-eosina,

mostram duas partes distintas: o citoplasma, o núcleo e o nucléolo (Figura 2.1). Nesses preparados, o citoplasma aparece róseo, e o núcleo, corado em azul-escuro. Os outros componentes do citoplasma (organelas) geralmente não são vistos nos preparados rotineiros corados pela hematoxilina-eosina, a não ser o ergastoplasma em células que possuem grande quantidade dessa organela.

PARA SABER MAIS

Células-tronco

Em todos os tecidos, algumas células permanecem na forma de células não diferenciadas ou incompletamente diferenciadas, que têm grande potencial para se diferenciarem em células especializadas do tecido em que se encontram. Essas células não diferenciadas, ou incompletamente diferenciadas, são denominadas células-tronco. Sua principal função é se multiplicar por mitoses para substituir as células do tecido que morrem por envelhecimento normal ou que são destruídas por processos patológicos. Quando cultivadas *in vitro* no laboratório, as células-tronco de determinado tecido podem ser induzidas a se diferenciar em tipos celulares de outros tecidos. Por isso, os pesquisadores estão tentando usar células-tronco de um tecido para corrigir lesões de outros; porém, os resultados práticos, até o momento, ainda são pouco significativos. Trata-se de assunto promissor, fascinante, porém muito complexo. É possível que no futuro muitas doenças sejam curadas com células-tronco, mas seu uso na prática médica ainda é muito restrito.

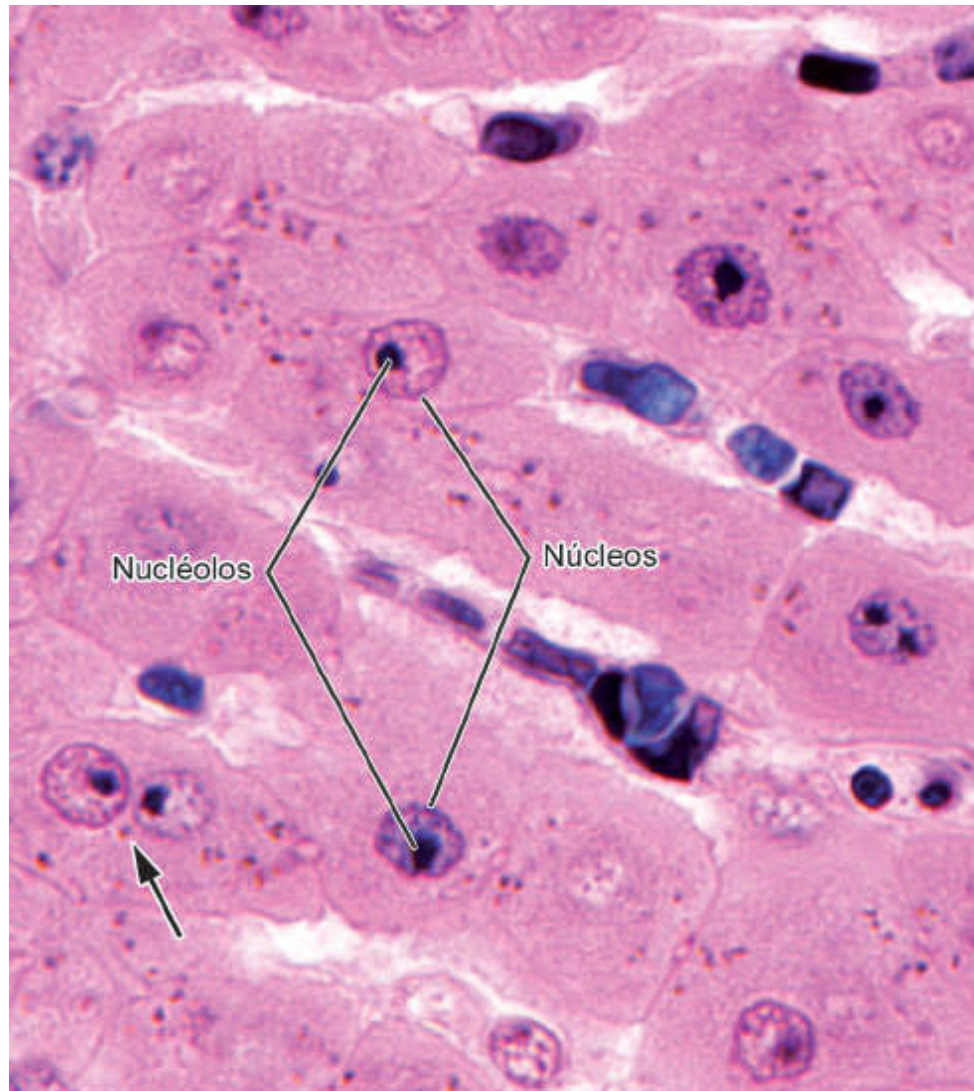



FIGURA 2.1 Corte de fígado observado por microscopia óptica em corte histológico após coloração por hematoxilina-eosina. Observam-se os núcleos esféricos, corados em azul-claro pela hematoxilina, contendo um nucléolo muito volumoso corado intensamente em azul. O citoplasma se cora em rosa pela eosina. A *seta* indica uma célula binucleada. (Médio aumento.)

O componente mais externo da célula é a membrana plasmática, ou plasmalema, que é o limite entre o meio intracelular

e o ambiente extracelular. O citoplasma contém a matriz citoplasmática ou citosol.

Parte do citosol é subdividida em compartimentos delimitados por membrana, os quais constituem as organelas. São exemplos de organelas as mitocôndrias, o retículo endoplasmático, o complexo de Golgi, os lisossomos e os peroxissomos. Nesses compartimentos se formam microambientes intracelulares, o que aumenta muito o rendimento das atividades celulares.

CITOSOL OU MATRIZ CITOPLASMÁTICA

No interior da célula, o espaço entre as organelas e as inclusões é preenchido pela matriz citoplasmática ou citosol, um material de consistência variável entre um sol e um gel, contendo uma quantidade muito diversa de substâncias.

São encontradas no citosol moléculas pequenas como glicose, vitaminas e aminoácidos. Macromoléculas, como proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, são componentes importantes do citosol. Fazem parte das macromoléculas as proteínas motoras que participam do transporte intracelular de organelas e vesículas, assim como as moléculas do citoesqueleto, que formam uma rede tridimensional de filamentos, constituída por microfilamentos de actina, microtúbulos e filamentos intermediários. O citoesqueleto será analisado separadamente mais adiante.

No citosol se localizam milhares de enzimas que atuam em muitos tipos de moléculas. Também acontece no citosol a ruptura de moléculas energéticas para gerar trifosfato de adenosina (ATP) pela via glicolítica (anaeróbia). Além disso, toda a maquinaria que

age na síntese proteica – ácidos ribonucleicos ribossômico (rRNA), mensageiro (mRNA) e de transferência (tRNA), enzimas e outros fatores – está contida no citosol.

MEMBRANA PLASMÁTICA

A membrana plasmática, ou plasmalema, é a estrutura celular que estabelece o limite entre os meios intra e extracelulares. Uma função importante dessa membrana é a manutenção da constância do meio intracelular, cuja composição é diferente da do líquido extracelular.

Apesar da existência desse limite, existe grande interação entre o interior da célula e as moléculas extracelulares. A membrana plasmática contém inúmeras proteínas que se ligam tanto a moléculas localizadas no citoplasma como a macromoléculas extracelulares. Por meio dessas ligações, existe uma troca constante de influências nos dois sentidos, entre o citoplasma e o meio extracelular.

A espessura da membrana plasmática é de 7,5 a 10 nm, e, em cortes transversais ao microscópio eletrônico de transmissão, é observada como uma estrutura trilaminar, constituída de duas linhas escuras separadas por um espaço mais claro. Esse conjunto é denominado unidade de membrana (Figuras 2.2 e 2.3). Devido a essa pequena espessura, a membrana plasmática não pode ser observada por microscopia óptica, porém os limites entre as células podem ser vistos.

Estrutura molecular da membrana plasmática

As membranas celulares são compostas principalmente por lipídios e por proteínas. A maior parte dos lipídios se organiza em duas camadas de moléculas de fosfolipídios. Estes, em meio aquoso, espontaneamente se organizam em bicamadas sem gasto de energia. Os grupamentos não polares (hidrofóbicos) dos fosfolipídios se situam no centro da membrana, e os seus grupamentos polares (hidrofílicos) se localizam nas duas superfícies da membrana, expostos aos ambientes em que existe água. Além dos fosfolipídios, as membranas celulares contêm outros lipídios, como glicolipídios e colesterol (ver Figuras 2.2, 2.4 e 2.5).

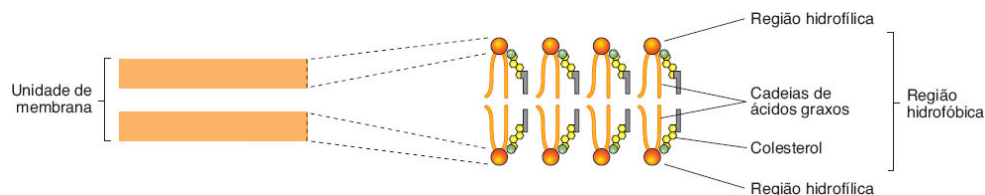



FIGURA 2.2 Bicamada lipídica que constitui as membranas celulares. *À direita*, é possível observar como os fosfolipídios e o colesterol se arranjam para constituir a bicamada. As faixas *à esquerda* representam a unidade de membrana, a imagem observada no microscópio eletrônico de transmissão: duas linhas escuras e uma clara entre elas. As camadas escuras são resultado da deposição de ósmio nas porções hidrofílicas das moléculas dos fosfolipídios.

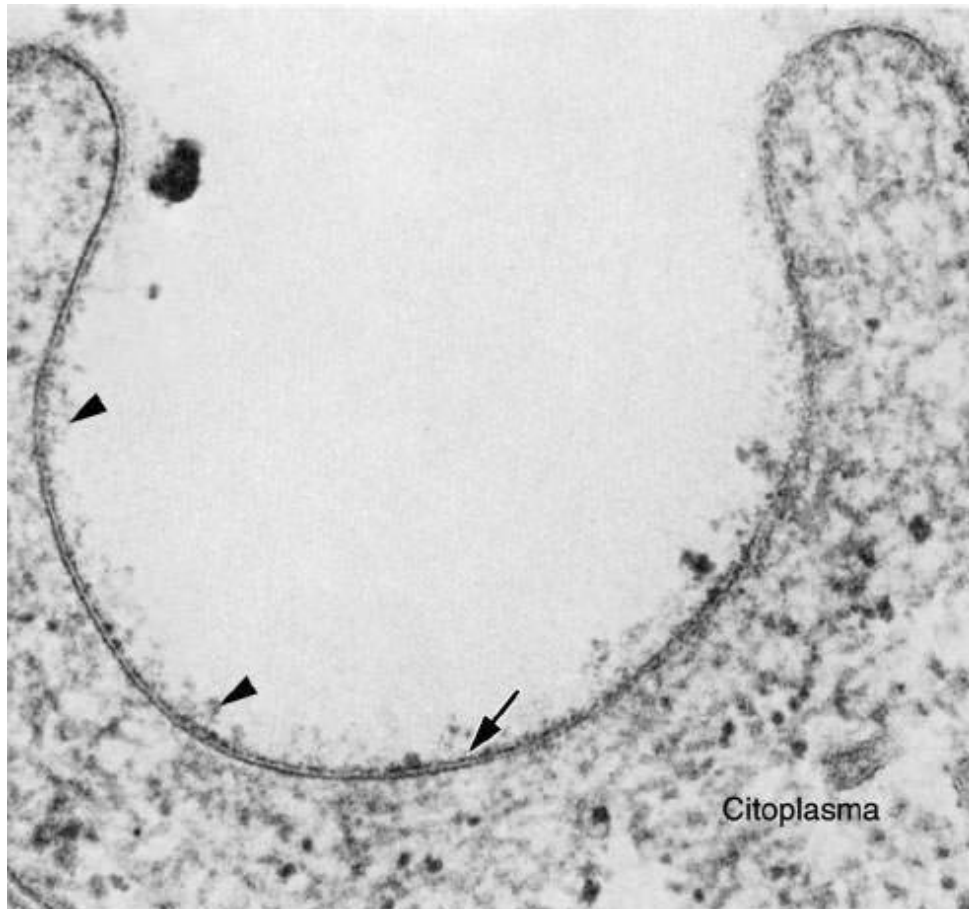



FIGURA 2.3 Superfície de uma célula observada por microscopia eletrônica de transmissão. Observa-se a unidade de membrana, com duas linhas escuras separadas por uma faixa clara (*seta*). O material pouco denso na superfície da membrana é o glicocálice, constituído por cadeias glicídicas de glicoproteínas e de glicolipídios (*pontas de seta*). (Eletromicrografia. 100.000×.)

A composição lipídica de cada metade da bicamada é diferente, resultando em uma assimetria da membrana. Nas hemácias, por exemplo, existe maior abundância de fosfatidilcolina e esfingomielina na camada externa, enquanto fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina concentram-se mais na metade interna. Os glicolipídios têm cadeias de oligossacarídios que se projetam para o

exterior da célula a partir da superfície celular, porém não na superfície interna da membrana, contribuindo para acentuar a assimetria da membrana plasmática (ver Figuras 2.4 e 2.5).

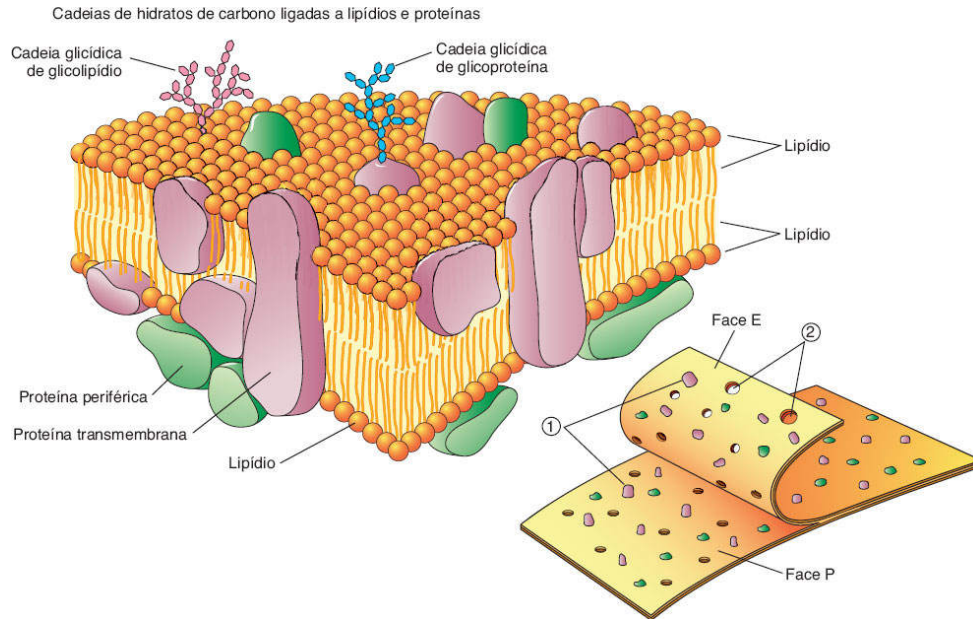



FIGURA 2.4 Bicamada de lipídios da membrana celular com as proteínas a ela associadas (*em cima*). As regiões hidrofóbicas dos fosfolipídios correspondem a cadeias de ácidos graxos e são representadas por linhas, enquanto suas regiões hidrofílicas são representadas por esferas. As proteínas integrais ou transmembrana atravessam completamente a camada lipídica, enquanto as proteínas periféricas estão apenas parcialmente introduzidas na membrana. Na superfície externa da membrana, voltada para o espaço extracelular, existem pequenas cadeias glicídicas ligadas a proteínas e lipídios. Seu conjunto constitui o glicocálice. Regiões de aminoácidos hidrofóbicos das cadeias das moléculas proteicas ligam-se aos lipídios, ancorando as proteínas na membrana. *Embaixo*, está representada uma membrana submetida à técnica de criofratura, na qual as células são congeladas e fraturadas, resultando na clivagem das membranas em duas superfícies ao longo da sua região hidrofóbica. Após a clivagem, algumas proteínas transmembrana permanecem ligadas a uma das superfícies (1), enquanto outras se prendem à superfície oposta. Conjuntos de proteínas são observados ao microscópio eletrônico como partículas. Às partículas corresponde uma depressão na face complementar, onde elas se localizavam antes da separação (2). A maior parte das proteínas fica ligada ao folheto interno

ou protoplasmático da membrana, chamado face P. Um número menor de partículas fica ligado ao folheto externo da membrana, chamado face E. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić, 1979.)

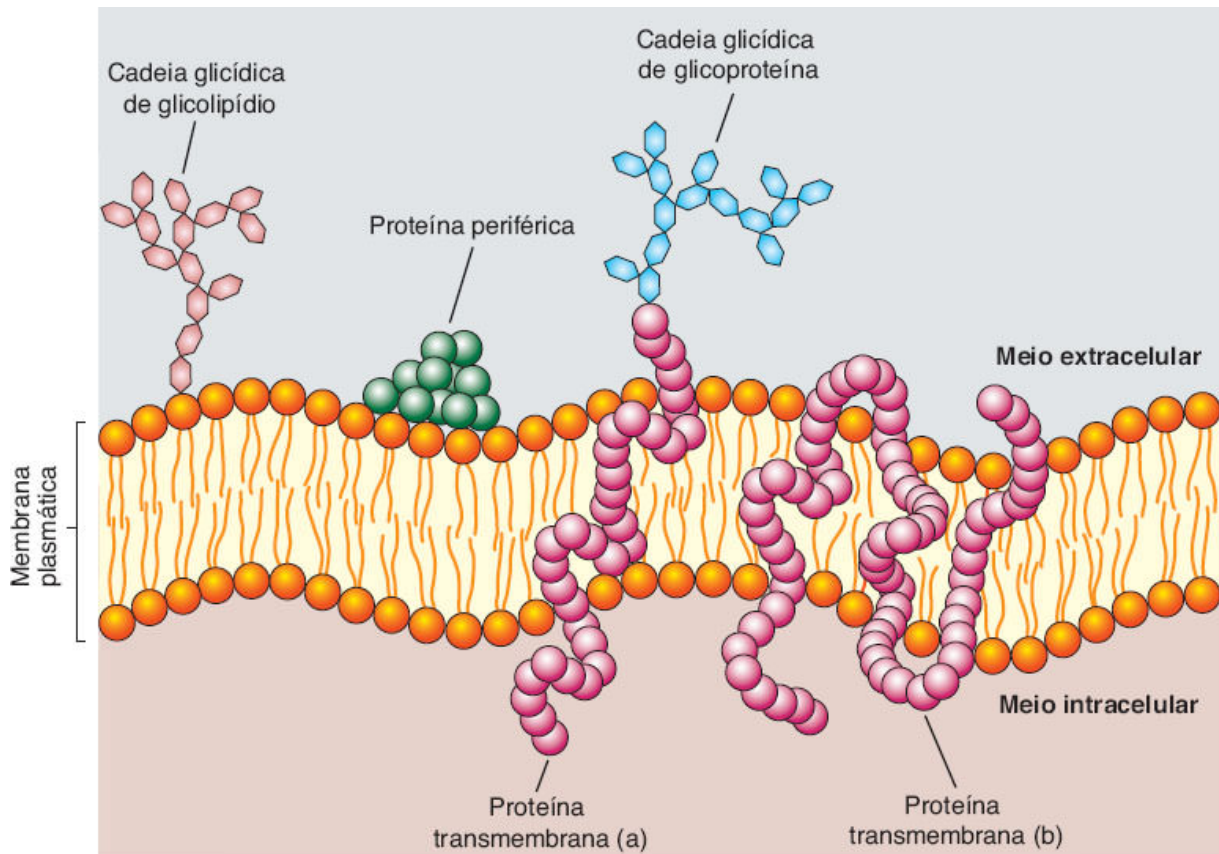



FIGURA 2.5 Esquema simplificado da membrana plasmática, evidenciando as proteínas transmembrana de passagem única (a) e de passagem múltipla (b). O esquema mostra também uma proteína periférica na superfície externa da membrana, embora essas proteínas sejam mais frequentes na superfície interna, como mostra a Figura 2.4.

As proteínas representam aproximadamente 50% do peso da membrana plasmática, percentual que varia muito nas membranas

do interior da célula. As moléculas proteicas podem ser classificadas em dois grupos:

- Proteínas periféricas: estão fracamente associadas à membrana e podem ser extraídas com certa facilidade por meio de soluções salinas. Essas proteínas se ancoram de diversas maneiras na bicamada lipídica: por interação com porções hidrofóbicas da membrana, por ligações covalentes ou por diversos tipos de âncoras, como, por exemplo, por meio do glicosilfosfatidilinositol (GPI) – âncora GPI
- Proteínas integrais: são proteínas fortemente ligadas a moléculas da membrana e só podem ser extraídas por tratamentos drásticos, como, por exemplo, pelo uso de detergentes. A maioria dessas proteínas atravessam a bicamada totalmente e são denominadas proteínas transmembrana (ver Figura 2.4). Algumas proteínas transmembrana atravessam a membrana uma única vez, enquanto outras têm cadeias longas e dobradas, que atravessam a membrana diversas vezes. Por isso, as proteínas transmembrana podem ser classificadas em proteínas de passagem única e proteínas de passagem múltipla (ver Figura 2.5).

As proteínas transmembrana exercem funções muito importantes na célula: algumas agem como poros funcionais por onde transitam íons e moléculas, e outras agem como receptores (ver adiante).

As proteínas que fazem parte da membrana são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso, modificadas no complexo de Golgi e transportadas para a superfície celular em membranas de vesículas de transporte (Figura 2.6).

A superfície externa da membrana é recoberta por uma camada molecular, rica em hidratos de carbono, o glicocálice, visível ao microscópio eletrônico de transmissão (ver Figura 2.3). O glicocálice é constituído pelo conjunto das cadeias glicídicas das glicoproteínas e dos glicolipídios da membrana e em menor proporção por glicoproteínas e proteoglicanos secretados pela célula. O glicocálice participa do reconhecimento entre células e da união das células umas com as outras e com as moléculas extracelulares.

► Receptores de membrana

A superfície celular contém inúmeras proteínas e glicoproteínas denominadas receptores. São proteínas que reconhecem especificamente moléculas de diversos tipos apresentadas na superfície exterior da célula, como, por exemplo, hormônios proteicos, oligossacarídeos e lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoproteins*, LDL). Dentre as moléculas que são reconhecidas, muitas estão presentes no líquido extracelular, ou na superfície de outras células ou na matriz extracelular. A molécula que tem grande afinidade para determinado receptor é chamada ligante.

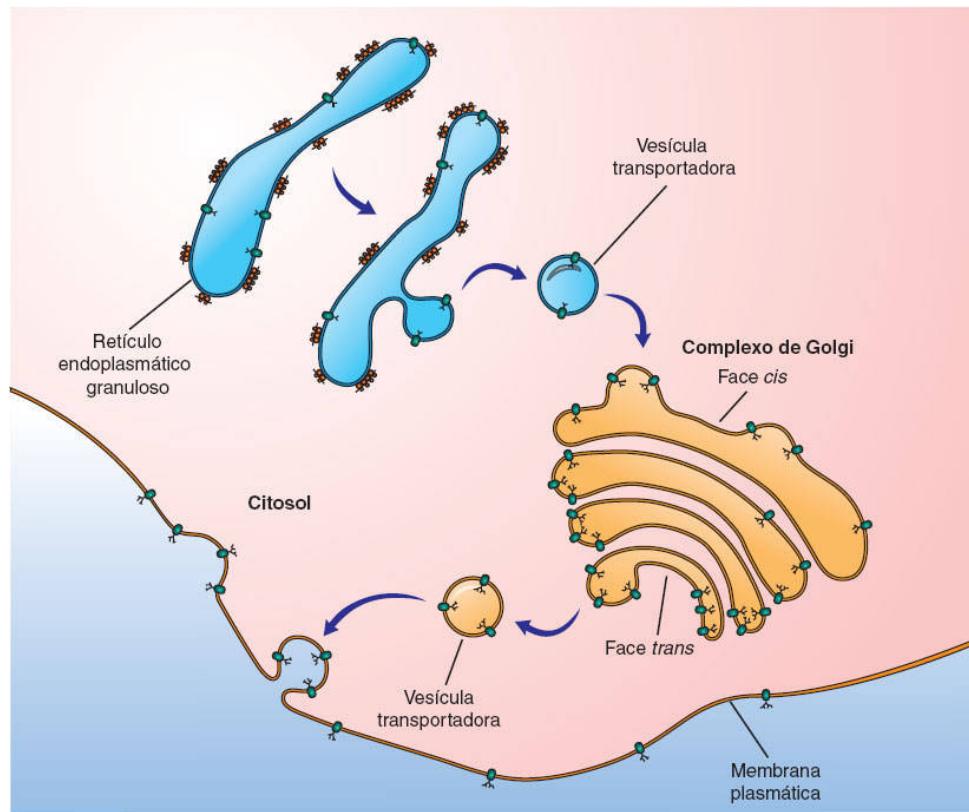



FIGURA 2.6 As proteínas da membrana plasmática são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso e transportadas para o complexo de Golgi nas membranas de vesículas. Nesse local são modificadas e, em seguida, conduzidas novamente em vesículas para a membrana plasmática.

Os receptores podem estar espalhados por toda a superfície da célula ou concentrados em áreas restritas da membrana. Geralmente são moléculas transmembrana que, ao reconhecerem seu ligante, sofrem alteração em sua conformação e/ou provocam uma resposta no interior da célula, desencadeando a produção de segundos mensageiros que ativam determinadas reações e processos, como, por exemplo, secreção celular.

PARA SABER MAIS

Modelo do mosaico fluido

A integração das proteínas na membrana depende principalmente da interação dos aminoácidos lipofílicos de suas cadeias com os lipídios da membrana. Em contrapartida, a posição das proteínas, em relação ao plano da membrana plasmática, frequentemente é determinada pela sua associação com moléculas do citoesqueleto (ver adiante). As proteínas podem deslizar ao longo do plano da membrana porque a bicamada lipídica é fluida (Figura 2.7). Conjuntos de moléculas lipídicas e proteicas chamados *lipid rafts* (jangadas lipídicas) flutuam na superfície da membrana e podem se deslocar ao longo dela. A distribuição das proteínas espalhadas em mosaico na bicamada lipídica da membrana plasmática constitui o modelo do mosaico fluido para as membranas celulares.

► Transporte de substâncias através da membrana plasmática

A troca de substâncias entre as células e o meio extracelular ocorre através da membrana. Moléculas pequenas apolares e gases podem se difundir através dela. Moléculas maiores e íons necessitam de mecanismos específicos para atravessá-la. Para o transporte, alguns desses mecanismos utilizam gradientes de concentração entre um e outro lado da membrana.

Transporte individual de íons e pequenas moléculas

Muitas substâncias atravessam a membrana de um ambiente onde elas estão mais concentradas para um ambiente em que estão menos concentradas. Esse transporte não requer consumo de energia e é denominado transporte passivo. Ocorre por meio de proteínas transmembrana chamadas proteínas carreadoras ou transportadoras. Em muitas células, o transporte de água é otimizado pela ação de moléculas transportadoras especializadas, denominadas aquaporinas.

Íons, como Na^{+}, K^{+} e Ca^{2+}, podem atravessar a membrana plasmática através de poros ou canais constituídos por proteínas transmembrana. Esse tipo de transporte frequentemente ocorre contra um gradiente de concentração, de um ambiente pouco concentrado para um ambiente muito concentrado, ambos separados por membrana. Por esta razão, esse tipo de transporte consome energia. É chamado de transporte ativo, e a energia usada para o transporte está geralmente contida em moléculas de ATP. As proteínas envolvidas em transporte ativo são também chamadas bombas (p. ex., bomba de sódio-potássio).

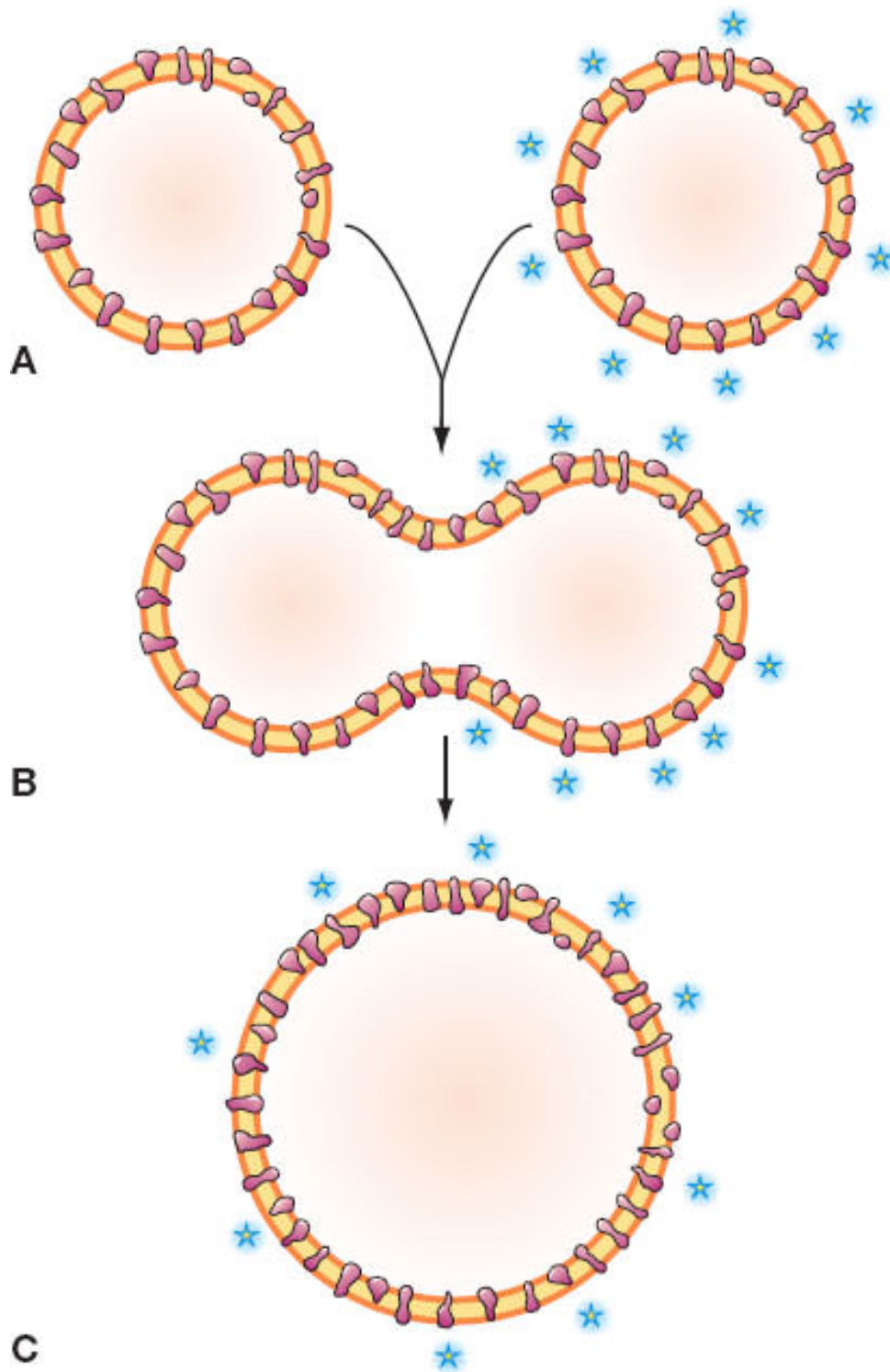



FIGURA 2.7 Representação de um experimento que demonstrou a propriedade de fluidez da membrana celular. Nesse experimento foram usados dois grupos de células mantidas em cultivo. **A.** As células de um dos grupos possuíam proteínas de membrana marcadas com uma substância fluorescente (*asteriscos azuis*). **B.**

As células dos dois grupos foram misturadas e, em seguida, induzidas a se fundirem. **C.** Poucos minutos depois da fusão, as moléculas marcadas fluorescentes se espalharam por toda a superfície das células resultantes da fusão, comprovando que as proteínas podem se deslocar ao longo da superfície da membrana plasmática.

As proteínas transportadoras podem transportar apenas um tipo de íon ou molécula em uma direção (*uniporter*) ou dois tipos de moléculas na mesma direção (*simporter*). Em certas situações, íons são trocados através da membrana, isto é, enquanto um íon sai da célula, simultaneamente entra outro pelo mesmo transportador. Esse tipo de transporte em direções opostas é denominado *antiporter*.

Transporte de substâncias em quantidades maiores

A passagem em bloco de macromoléculas pela membrana, assim como a passagem de partículas (p. ex., microrganismos), ocorre por processos que envolvem modificações na membrana plasmática visíveis por microscopia óptica ou eletrônica. A entrada na célula de material em quantidade denomina-se endocitose. Há três variedades principais de endocitose: pinocitose de fase fluida, endocitose mediada por receptores e fagocitose.

Exocitose é um processo equivalente à endocitose, porém na direção oposta – transporte de dentro para fora da célula. Todavia, do ponto de vista molecular, a endocitose e a exocitose são processos diversos e dependem da participação de proteínas diferentes.

HISTOLOGIA APLICADA

A fibrose cística (mucoviscidose), doença hereditária causada por defeito no transporte de íons e água pela membrana plasmática, afeta 1 em cada 2.000 recém-nascidos. O gene responsável pela doença localiza-se no cromossomo 7. Na fibrose cística, as secreções exócrinas são muito viscosas, obstruindo os ductos das glândulas (pâncreas, glândulas salivares) e as vias respiratórias, principalmente os brônquios. A obstrução dificulta a passagem das secreções, predispondo os órgãos afetados a infecções crônicas e a fibroses.

► Pinocitose de fase fluida

A pinocitose de fase fluida é praticada por inúmeros tipos celulares. Caracteriza-se pela formação de pequenas invaginações da membrana, que envolvem o fluido extracelular e as substâncias nele contidas. As vesículas de pinocitose, também denominadas vesículas de endocitose, têm cerca de 80 nm de diâmetro e se destacam da membrana, sendo conduzidas através do citoplasma pela atividade de proteínas motoras associadas ao citoesqueleto. O destino das vesículas é variável (ver adiante).

Nas células endoteliais dos capilares sanguíneos, por exemplo, as vesículas de endocitose englobam pequenas gotas de plasma do sangue. Essas vesículas são conduzidas até a superfície oposta da célula, onde se fundem com a membrana plasmática e liberam seu conteúdo no meio extracelular. Esse tipo de transporte é denominado transcitose. Frequentemente as vesículas de

transcitose se fundem, formando verdadeiros canais temporários entre uma superfície da célula e a superfície oposta.

► Endocitose mediada por receptores

Enquanto a pinocitose de fase líquida é um processo inespecífico, em muitos casos o transporte para o interior da célula tem caráter específico. É um mecanismo do qual participam receptores de membrana, denominado endocitose mediada por receptores. A ligação entre um receptor de membrana com seu ligante específico ativa moléculas do citoesqueleto; caso os receptores estejam afastados entre si, eles são movimentados ao longo da bicamada lipídica, concentrando-se em pequena área da membrana, onde se forma uma reentrância chamada fosseta (Figura 2.8). Ao mesmo tempo a face citoplasmática da membrana da fosseta é recoberta por proteínas. Uma das mais conhecidas é a clatrina, cujas moléculas se dispõem em forma de uma rede em torno da fosseta e sobre a vesícula que se destaca da membrana. Vesículas de endocitose recobertas por clatrina ou por outras proteínas são denominadas vesículas cobertas ou vesículas encapadas. Recebem também essa denominação as vesículas de transporte recobertas por proteínas que se destacam de membranas no interior da célula (membranas de retículo endoplasmático ou complexo de Golgi).

Conduzidas sobre os “trilhos” de microtúbulos, as vesículas cobertas se destacam da membrana plasmática e, durante seu movimento pelo citosol, perdem o revestimento de clatrina (Figura 2.9). As moléculas de clatrina se desprendem da vesícula de

endocitose e são conduzidas até próximo da superfície celular. Dessa maneira as moléculas de clatrina podem ser reaproveitadas em novo ciclo de endocitose.

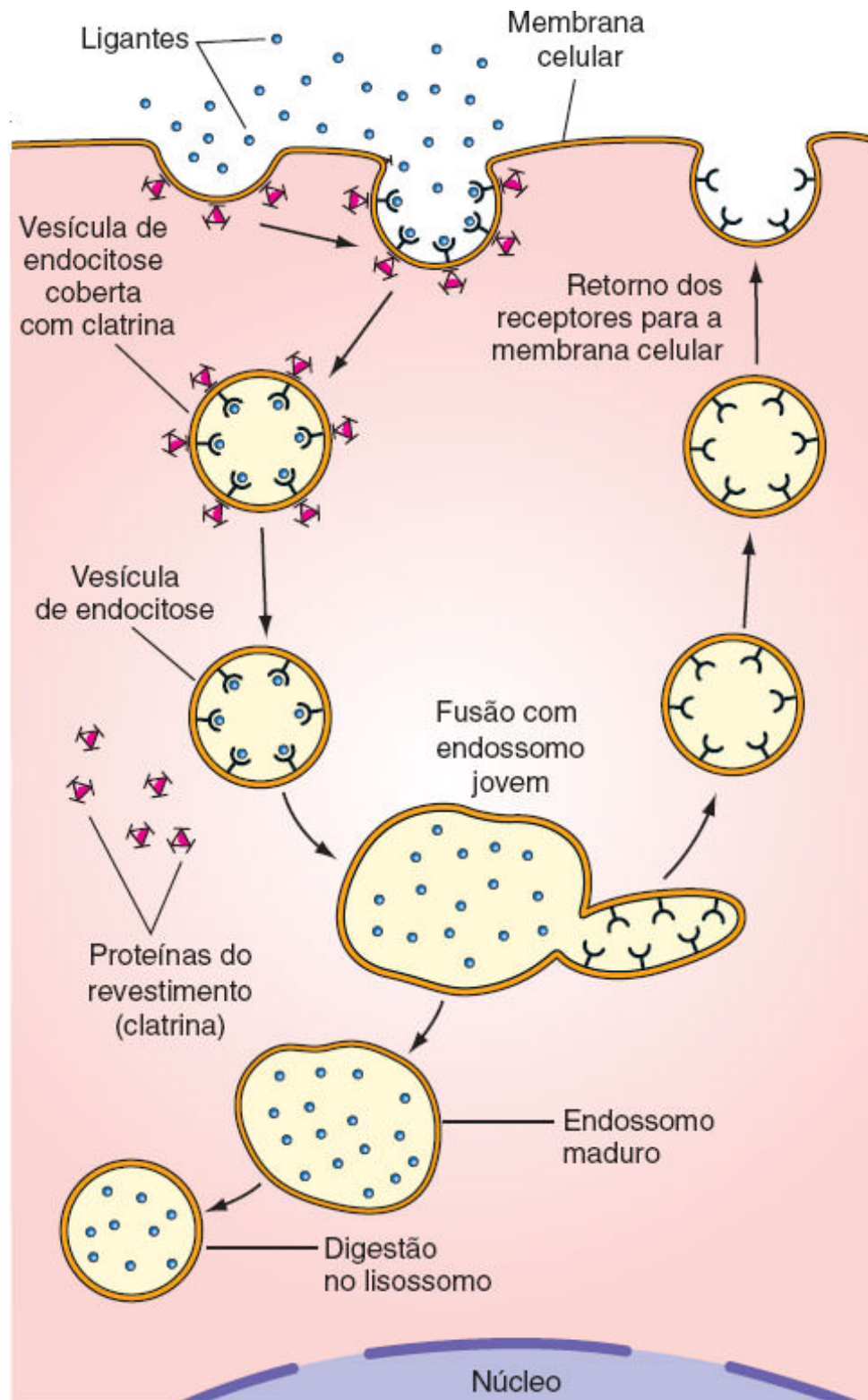



FIGURA 2.8 Sistema endossômico. Ligantes presentes no meio extracelular prendem-se a receptores específicos da superfície celular. Complexos ligante-

receptor se deslocam ao longo da superfície e são concentrados em locais da membrana onde se formam fossetas, pequenas depressões vistas ao longo da membrana. Os complexos são internalizados em vesículas de endocitose recobertas por clatrina e por outras proteínas. Após a liberação das moléculas de clatrina da superfície das vesículas de endocitose, as moléculas são conduzidas para a superfície da célula. As vesículas se fundem com endossomos jovens, nos quais o pH baixo causa a separação entre os ligantes e seus receptores. Vesículas contendo receptores na sua membrana se destacam do endossomo jovem e se dirigem à membrana plasmática, retornando para a superfície pequenos trechos de membrana e receptores para serem reutilizados. Os endossomos podem se fundir com lisossomos, onde os ligantes são digeridos.

Muitas vesículas de endocitose se fundem com os endossomos, vesículas situadas tanto nas proximidades da superfície celular (endossomos jovens) como mais profundamente (endossomos maduros). Em conjunto, os endossomos formam o sistema endossômico da célula. Os endossomos maduros frequentemente se fundem com pequenos lisossomos, dando início à digestão do material endocitado.

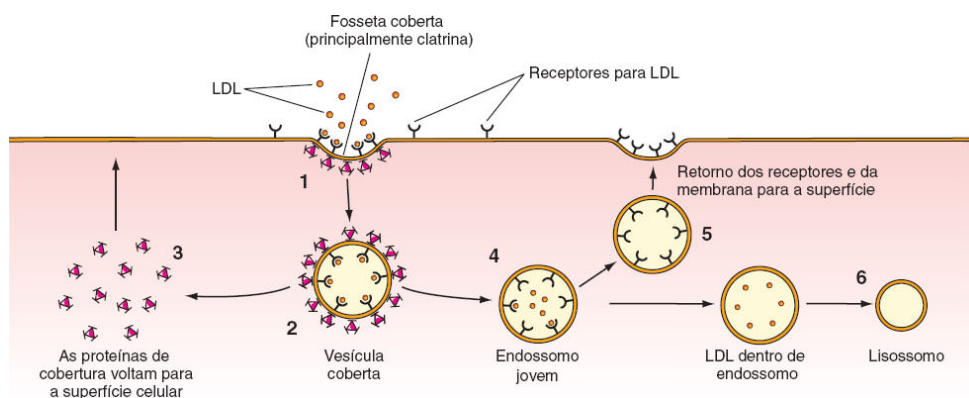



FIGURA 2.9 A internalização das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é um bom exemplo para analisar endocitose mediada por receptores. **1.** LDL liga-se com grande afinidade a seus receptores concentrados em fossetas da superfície celular. **2.** Essa ligação ativa a formação de vesículas de endocitose cobertas por

proteína (p. ex., clatrina). **3.** As vesículas logo perdem a cobertura, que é devolvida à face interna da membrana celular. **4.** As vesículas, depois de desencapadas, fundem-se com endossomos jovens. **5.** Algumas vesículas se desprendem do endossomo, se fundem com a membrana plasmática e retornam os receptores à membrana. **6.** Na etapa seguinte, as LDL são transferidas para os lisossomos, nos quais são digeridas, e suas moléculas são aproveitadas pelas células.

A membrana dos endossomos contém bombas de H^+, proteínas transmembrana transportadoras de prótons que dependem de energia para esse processo (fornecida por moléculas de ATP). As bombas acidificam o interior dessas vesículas, e, em consequência, os receptores separam-se de seus ligantes e podem retornar à superfície celular por meio da membrana de pequenas vesículas de transporte que se fundem com a membrana plasmática. Os receptores são incorporados à membrana plasmática para serem reutilizados (ver Figura 2.8).

Um exemplo muito estudado é o dos receptores para as lipoproteínas de baixa densidade ou LDL (ricas em colesterol) presentes no plasma (ver Figura 2.9).

O ligante pode, em alguns casos, ser devolvido ao meio extracelular para ser utilizado novamente. É o que acontece com o ligante transferrina, uma proteína do plasma sanguíneo transportadora de ferro. A transferrina libera os íons de ferro dentro da célula e é devolvida ao líquido extracelular, retornando ao sangue para ser reaproveitada. Algumas vezes o complexo do ligante com o receptor passa dos endossomos para os lisossomos, nos quais são digeridos pelas enzimas lisossômicas.

Fagocitose

Alguns tipos celulares, como os macrófagos e os neutrófilos, são especializados em englobar e destruir bactérias, fungos, protozoários, células lesionadas, partículas orgânicas ou inertes e fragmentos de matriz extracelular. As células emitem prolongamentos em forma de lâminas, chamados pseudópodos, que se estendem em torno do material a ser fagocitado. As bordas dos pseudópodos se fundem e acabam por englobar o material em um vacúolo que se destaca da membrana e é transportado para o interior da célula, constituindo o fagossomo. De modo geral, o tamanho do material a ser englobado é maior que 0,5 μm.

Exocitose

Exocitose consiste na fusão de vesículas citoplasmáticas; por exemplo, vesículas de transporte e grânulos de secreção, com a membrana plasmática seguida pela expulsão do conteúdo da vesícula para o exterior. A exocitose é um processo complexo e depende de proteínas fusogênicas que facilitam a fusão entre as vesículas e os grânulos de secreção com a membrana plasmática. A endocitose retira porções de membrana da superfície. Pela fusão da membrana da vesícula de exocitose com a membrana plasmática, porções de membrana retornam à membrana plasmática, formando-se um fluxo de membrana que recompõe a superfície total de membrana da célula.

Recepção de sinais pela membrana plasmática

As células dos organismos multicelulares se comunicam para organizar o crescimento dos tecidos e a proliferação mitótica e coordenar as funções dos diversos tecidos e órgãos.

A membrana plasmática atua como local de recepção de sinalização que chega à célula sob a forma de substâncias solúveis situadas no meio extracelular. Essas substâncias ou agem como ligantes que reconhecem e se ligam a receptores de superfície ou se difundem pela membrana e se ligam a receptores intracelulares. Denominam-se células-alvo as células que têm receptores para um determinado sinal.

As moléculas sinalizadoras extracelulares chegam às células de três maneiras. Na sinalização endócrina, as moléculas sinalizadoras são chamadas hormônios e chegam às células-alvo transportadas pelo sangue. Na sinalização parácrina, as moléculas (que muitos autores chamam igualmente de hormônios) chegam ao local de atuação por difusão ou regionalmente, por meio de curtas alças de circulação sanguínea, agindo, portanto, em células que estão próximas das células que liberaram o sinal. Quando a secreção parácrina atua sobre o mesmo tipo celular que a sintetizou, recebe o nome de sinalização autócrina.

Um tipo especial de comunicação intercelular é a sinalização sináptica, exclusiva do tecido nervoso. Nessa sinalização, moléculas neurotransmissoras são exocitadas nas terminações axonais e são reconhecidas por receptores da membrana de células receptoras adjacentes (ver Capítulo 9, *Tecido Nervoso*).

Os diversos tipos celulares têm conjuntos diferentes de proteínas receptoras, os quais tornam possível à célula responder às moléculas sinalizadoras de maneira específica e pré-programada (Figura 2.10).

Moléculas como os hormônios da tireoide ou hidrofóbicas e lipossolúveis, como os hormônios esteroides, difundem-se através da membrana celular e podem ativar receptores intracelulares localizados no citoplasma e/ou no núcleo. Por outro lado, as moléculas sinalizadoras hidrofílicas, incluindo os neurotransmissores exocitados nas sinapses, a maioria dos hormônios e muitos mediadores químicos de ação local (secreção parácrina), ativam proteínas receptoras localizadas na superfície da célula-alvo. Esses receptores são proteínas transmembrana que, quando ativadas, transferem a informação para moléculas intermediárias situadas no citoplasma. Estas retransmitem o sinal no interior da célula, ativando ou desativando processos celulares.

Dentre as proteínas intermediárias associadas a receptores da superfície celular, as mais estudadas são as proteínas G. Essas proteínas são complexos de várias moléculas proteicas e receberam essa designação porque se combinam com nucleotídios de difosfato de guanina (GDP) ou trifosfato de guanina (GTP). Quando o “primeiro mensageiro” (hormônio, secreção parácrina, neurotransmissor) prende-se ao receptor, ocorre uma modificação conformacional na molécula do receptor que ativa o complexo da proteína G com GDP (Figura 2.11). Há substituição de GDP por GTP e liberação da subunidade alfa da proteína G, que atua sobre os efetores intracelulares. Frequentemente, o efetor é uma enzima que converte um precursor inativo em um segundo mensageiro ativo, que se difunde no citoplasma. O segundo mensageiro dispara uma cascata de reações químicas que levam a uma modificação na atividade celular.

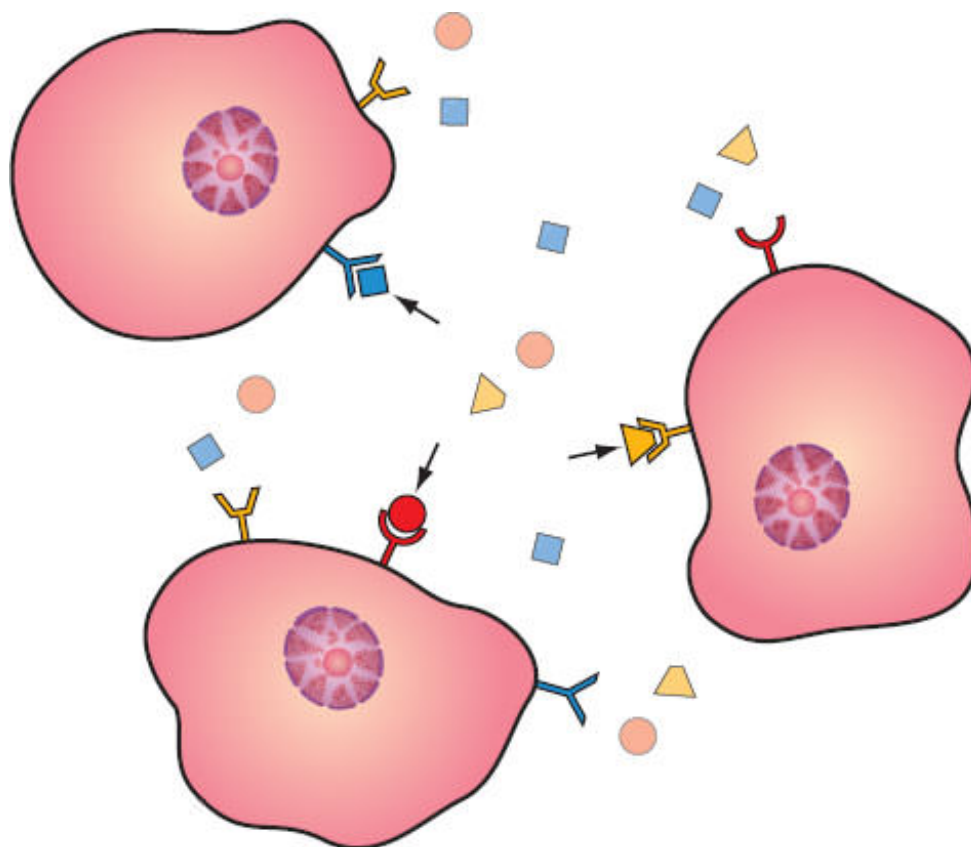



FIGURA 2.10 As células respondem aos sinais químicos externos de acordo com os receptores que contêm em sua membrana plasmática. Este esquema mostra três células com receptores diferentes e o meio extracelular contendo muitos ligantes, que interagem apenas com os seus receptores específicos. Como o meio extracelular contém grande variedade de moléculas em baixa concentração, é essencial que os ligantes e respectivos receptores não somente sejam complementares, mas também tenham grande especificidade e afinidade.

HISTOLOGIA APLICADA

Diversas doenças se devem a defeitos em receptores. Por exemplo, o pseudo-hipoparatireoidismo e um tipo de nanismo são decorrentes de defeitos ou da falta dos receptores para paratormônio e para hormônio do crescimento,

respectivamente. Nos portadores dessas doenças, os hormônios são produzidos, mas as células-alvo não respondem devido à ausência dos receptores adequados.

Outro exemplo é a deficiência de receptores para LDL na superfície celular. Na maioria desses casos, existe uma alteração genética autossômica dominante. Não sendo captado pelas células, o teor de LDL (contendo colesterol) é alto no plasma sanguíneo.

PARA SABER MAIS

Recepção de sinais por receptores intracelulares

Os hormônios esteroides são pequenas moléculas hidrofóbicas (solúveis em lipídios) que são transportadas no sangue conjugadas reversivelmente a proteínas do plasma. Uma vez liberados de suas proteínas carreadoras, os esteroides se difundem pela membrana plasmática da célula-alvo e se combinam de modo reversível com proteínas receptoras específicas localizadas no núcleo e no citoplasma. Quando o hormônio se combina com o receptor, este é ativado e adquire alta afinidade para sequências específicas do ácido desoxirribonucleico (DNA) que atuam como estimuladores da transcrição gênica e aumentam a transcrição de genes específicos. Cada hormônio esteroide é reconhecido por um membro diferente de uma família de proteínas receptoras. Os hormônios da tireoide são aminoácidos modificados, lipofílicos, que também atuam através de receptores intracelulares.

MITOCÔNDRIAS

As mitocôndrias (Figura 2.12) são organelas esféricas ou alongadas, medindo de 0,5 a 1,0 μm de largura e até 10 μm de comprimento. Sua distribuição na célula varia, tendendo a se acumular nos locais do citoplasma em que o gasto de energia é mais intenso; por exemplo, no polo apical das células ciliadas, na peça intermediária dos espermatozoides (ambos locais em que cílios e flagelos se movimentam) e na região basal das células que transportam íons por transporte ativo (ver Figura 4.27, no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*).

1. Em estado de repouso, as subunidades das proteínas G, denominadas alfa (α), beta (β) e gama (γ), ficam presas pelo nucleotídio guanosina difosfato (GDP).

2. Quando um hormônio ou outro primeiro mensageiro se liga a um receptor, ocorre na subunidade α da proteína G a troca de GDP pelo nucleotídio guanosina trifosfato (GTP).

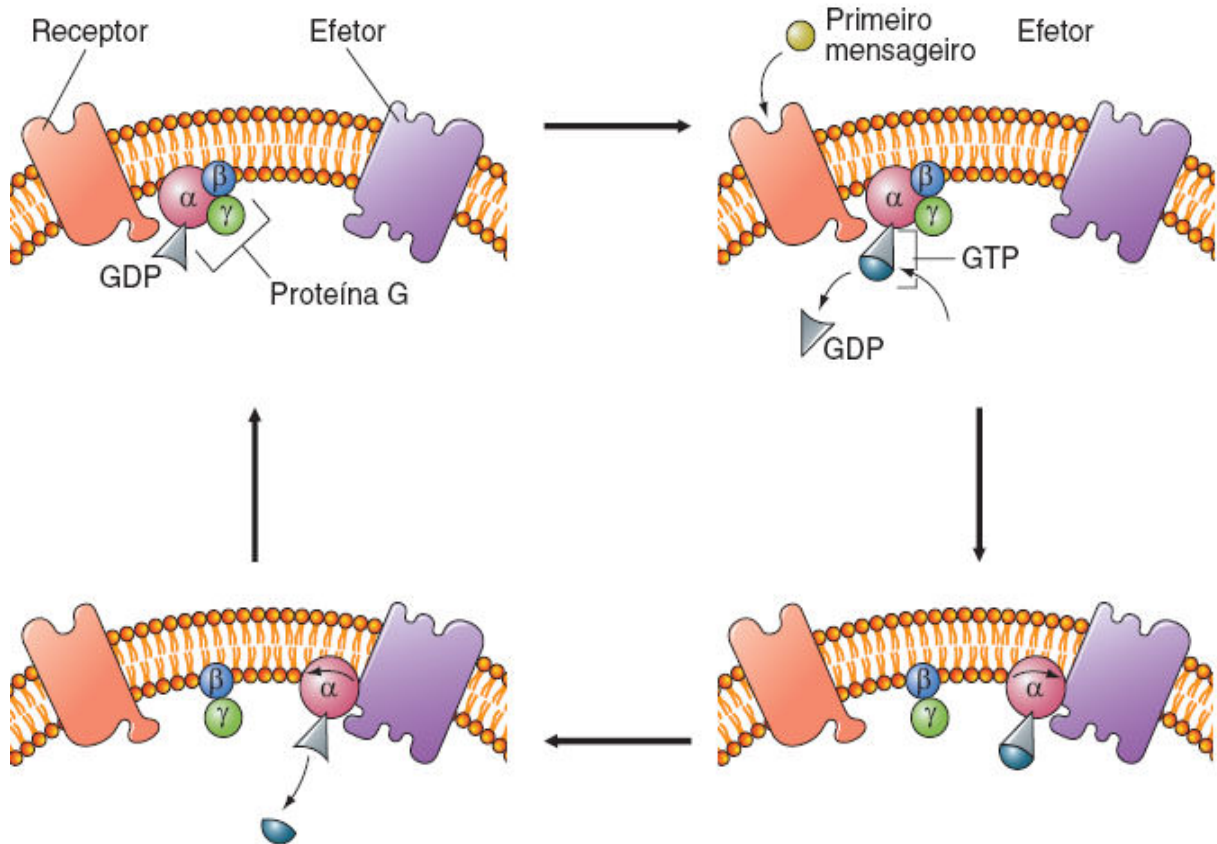
3. A proteína G se dissocia, o GTP ligado à subunidade α difunde-se ao longo da membrana e prende-se a um efetor, ativando-o. Nesta situação, o sistema está ligado.

4. Em seguida, a subunidade α transforma GTP em GDP, inativando-se. Então a subunidade α se reassocia com as outras, reconstituindo o complexo α-β-γ.

FIGURA 2.11 Este diagrama mostra de maneira resumida o funcionamento de um receptor acoplado a proteína G. A etapa da ativação do efetor (3) pode produzir vários efeitos e/ou cascatas de reações que modificam funções celulares. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Linder e Gilman, 1992.)

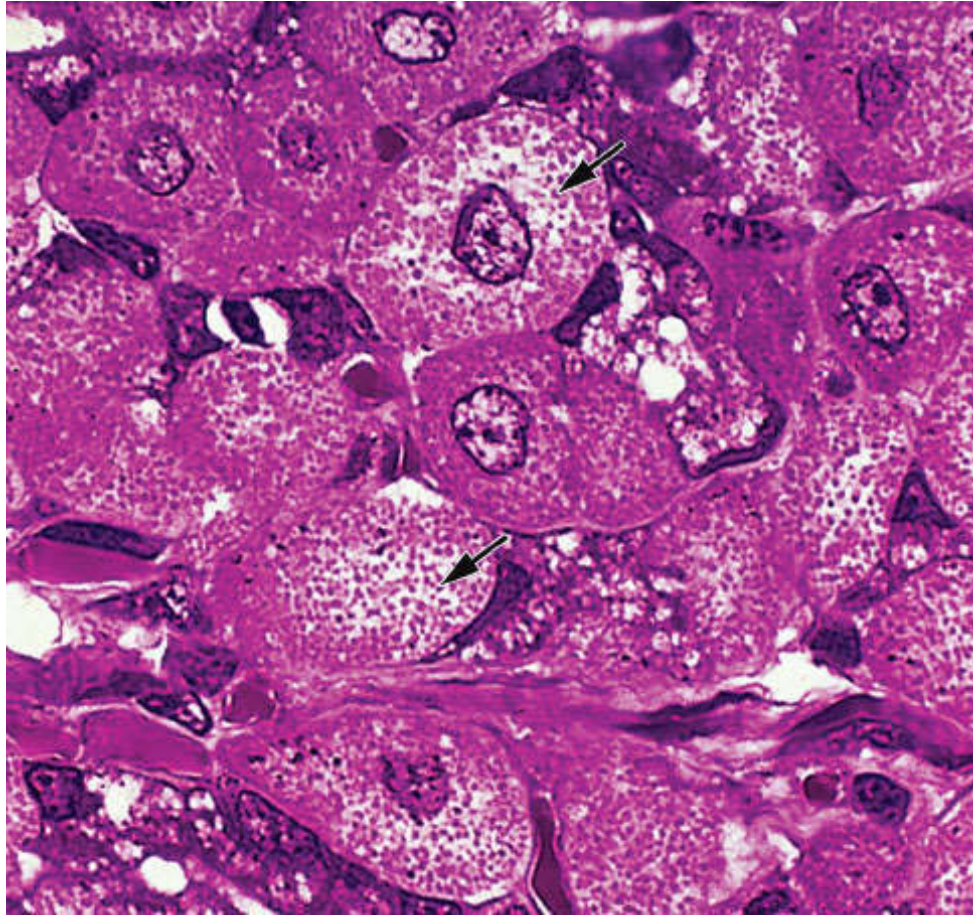



FIGURA 2.12 As células parietais da mucosa do estômago possuem muitas mitocôndrias esféricas no citoplasma (*setas*). Grande parte da energia proporcionada pelo ATP fabricado por essas organelas é usada para transportar prótons para acidificar a cavidade gástrica. (Fotomicrografia. Hematoxilina-eosina [HE]. Grande aumento.)

As mitocôndrias mostram, ao microscópio eletrônico de transmissão, uma estrutura característica (Figuras 2.13 e 2.14 A). São constituídas por duas membranas, entre as quais se localiza o espaço intermembranoso. O compartimento delimitado pela membrana interna contém a matriz mitocondrial. A membrana interna emite projeções para o interior da matriz, chamadas cristas

mitocondriais. Na maioria das mitocôndrias, as cristas são achatadas, assemelhando-se a prateleiras, mas as células que sintetizam esteroides, como as das glândulas adrenais, apresentam também cristas tubulares. As cristas aumentam a superfície da membrana interna da mitocôndria e contêm as enzimas e outros componentes da cadeia de fosforilação oxidativa e do sistema transportador de elétrons.

► Produção de ATP

As mitocôndrias transformam a energia química contida em moléculas obtidas pela alimentação em energia facilmente utilizável pela célula. Aproximadamente 50% dessa energia é armazenada nas ligações fosfato do trifosfato de adenosina (ATP) e os 50% restantes são dissipados sob a forma de calor, utilizado para manter a temperatura do corpo. A atividade das enzimas ATPases, muito comuns nas células, libera a energia armazenada no ATP quando a célula necessita dessa energia para realizar trabalho, seja osmótico, mecânico, elétrico, químico ou de outra natureza.

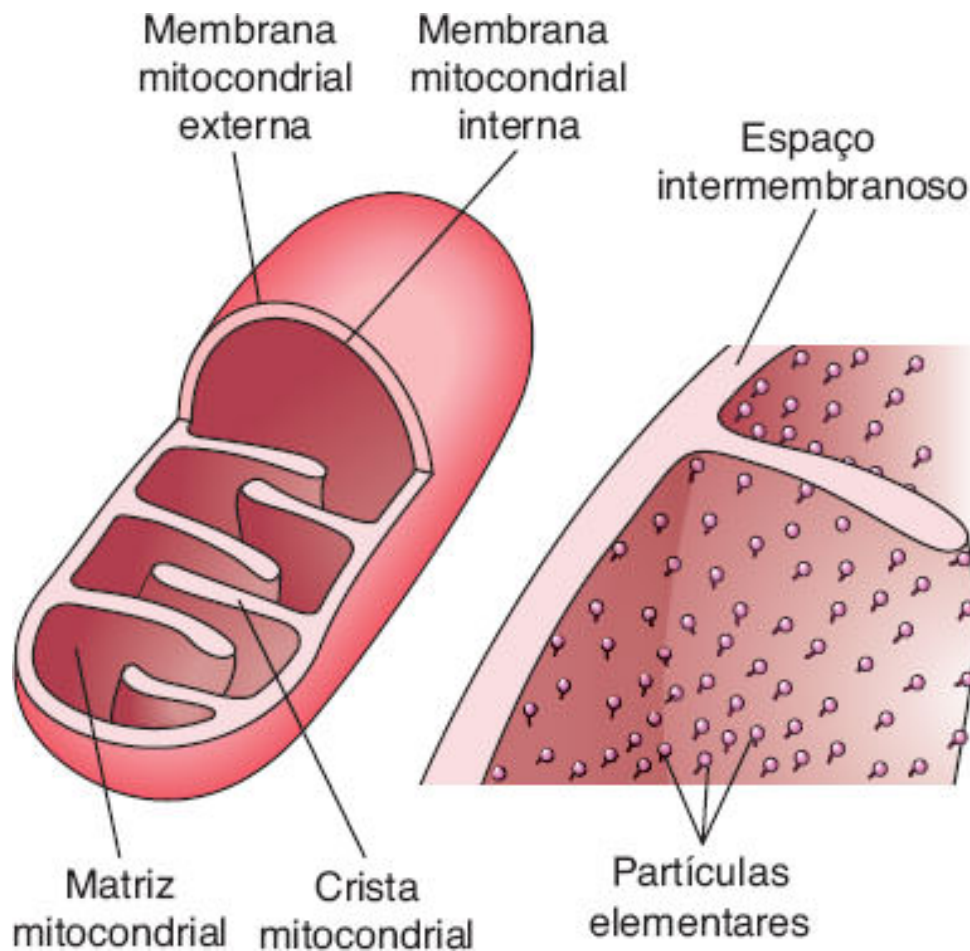



FIGURA 2.13 A mitocôndria possui duas membranas, que delimitam o espaço intermembranoso. Cristas formadas pela membrana mitocondrial interna se projetam no espaço ocupado pela matriz mitocondrial. A superfície interna da mitocôndria apresenta as partículas elementares, em que ocorre uso de energia para formar ATP.

As principais moléculas utilizadas pelo organismo para fornecer energia para as diversas atividades celulares e para produção de calor são a glicose e os ácidos graxos. Esses processos ocorrem nas mitocôndrias (ácidos graxos) e no citosol (glicose), e seus produtos finais são as moléculas acetilcoenzima A (acetil-CoA) e piruvato, respectivamente, este último depois convertido a acetil-

CoA. A acetil-CoA combina-se com o ácido oxalacético para formar ácido cítrico, dando início ao ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs). Nesse ciclo energético, há várias reações de descarboxilação que produzem CO_2 e quatro pares de H^+ que são removidos por reações específicas catalisadas por desidrogenases. Os íons H^+ reagem com oxigênio para formar H_2O. Pela atividade dos citocromos a, b e c, da coenzima Q, e da citocromo oxidase, o sistema transportador de elétrons, localizado na membrana mitocondrial interna, libera energia, que é capturada para formar ATP, a partir de difosfato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico. Em condições aeróbias, a glicólise extramitocondrial (no citosol) mais o ciclo do ácido cítrico e o sistema transportador de elétrons originam 36 mols de ATP por cada mol de glicose. Esse rendimento é 18 vezes maior do que o obtido pela glicólise realizada apenas em condições anaeróbias.

As partículas arredondadas de mais ou menos 9 nm de diâmetro, denominadas partículas elementares, que se prendem por um pedúnculo à face interna da membrana mitocondrial interna (ver Figura 2.13), contêm as enzimas da fosforilação de ADP em ATP, utilizando fosfato inorgânico e energia.

O modelo quimiosmótico explica de maneira convincente o mecanismo de formação de ATP nas mitocôndrias. Segundo esse modelo, a síntese de ATP ocorre durante o fluxo de prótons do espaço intermembranoso para a matriz, através das partículas elementares (Figura 2.15).

A quantidade de mitocôndrias e o número de cristas por organela são relacionados ao metabolismo energético das células. As que consomem muita energia, como é o caso das células do músculo estriado cardíaco, têm grande quantidade de mitocôndrias, com elevado número de cristas.

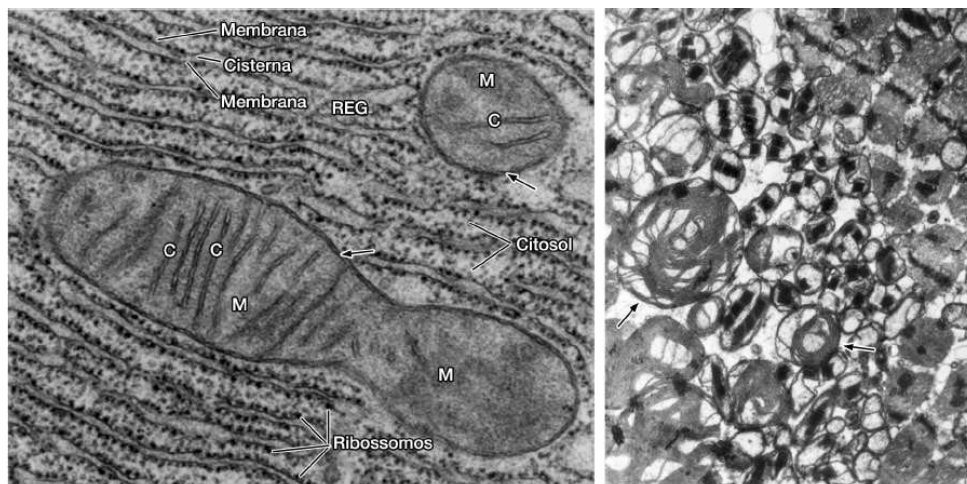



FIGURA 2.14 Mitocôndrias observadas por microscopia eletrônica de transmissão. **A.** Duas mitocôndrias com suas membranas (*setas*), cristas (C) e matriz (M). Em torno das mitocôndrias, há numerosas cisternas achatadas do retículo endoplasmático granuloso (REG), separadas entre si por citosol. Cada cisterna é constituída por duas membranas envolvendo o espaço da cisterna. Ribossomos presentes no citosol são observados como pequenos grânulos escuros aderidos às membranas das cisternas. (50.000×.) **B.** Mitocôndrias de um portador de miopatia mitocondrial. As mitocôndrias estão muito modificadas (*setas*) e mostram acentuada distensão da matriz.

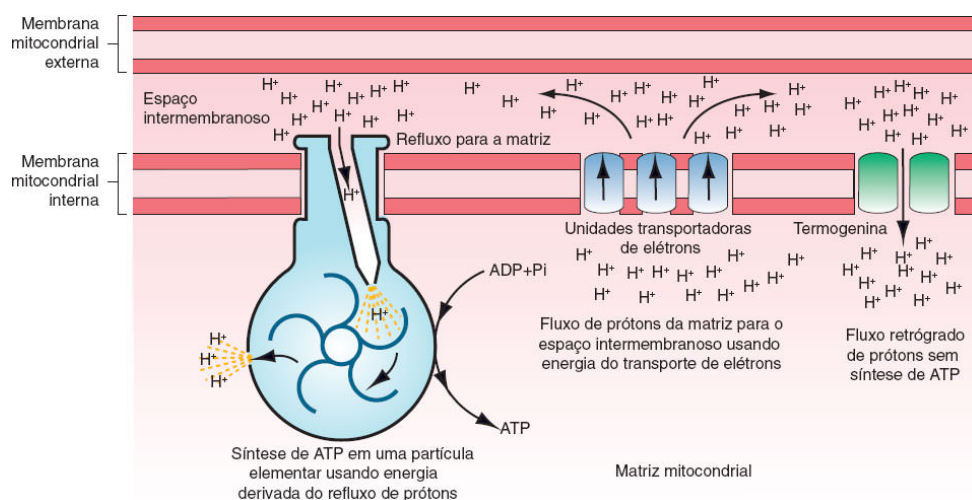



FIGURA 2.15 Teoria quimiosmótica da formação de ATP nas mitocôndrias. *Ao centro*, está representado o fluxo de elétrons da matriz mitocondrial para o

espaço intermembranoso utilizando a energia do sistema transportador de elétrons localizado na membrana interna da mitocôndria. *À esquerd a*, cerca da metade da energia derivada do refluxo de prótons para a matriz é usada para produção de ATP por um complexo enzimático – a ATP sintase; a energia restante resulta em calor. Enquanto os esquemas *ao centro* e *à esquerd a* mostram o que acontece nas mitocôndrias da maioria das células, *à direit a* está representada a situação que ocorre nas mitocôndrias das células do tecido adiposo pardo (ver Capítulo 6, *Tecido Adiposo*). A proteína termogenina, presente nessas mitocôndrias, permite o refluxo dos elétrons sem produção de ATP e com liberação de maior quantidade de calor.

► Matriz mitocondrial

Entre as cristas mitocondriais se situa a matriz mitocondrial, amorfa e rica em proteínas e contendo pequena quantidade de DNA e RNA. Muitas vezes, a matriz apresenta grânulos esféricos e densos aos elétrons, ricos em Ca^{2+}, cuja função ainda não é totalmente conhecida. Embora não seja o reservatório principal desse cátion, a mitocôndria transfere para sua matriz o excesso de Ca^{2+} quando o teor desse cátion se eleva muito no citosol. Além das enzimas do ciclo do ácido cítrico, a matriz mitocondrial contém as enzimas que participam da betaoxidação dos ácidos graxos, tendo papel importante nesse processo metabólico.

O DNA mitocondrial é uma dupla-hélice circular, semelhante aos DNA das bactérias. Esse DNA é sintetizado na mitocôndria, e sua duplicação é independente da duplicação do DNA nuclear. As mitocôndrias contêm três tipos de RNA: RNA ribossômico (rRNA), RNA mensageiro (mRNA) e RNA de transferência (tRNA). Seus ribossomos são menores do que os do citosol e semelhantes aos das bactérias. As mitocôndrias sintetizam proteínas; porém, devido

à pequena quantidade de DNA mitocondrial, poucas proteínas são produzidas localmente. A maioria das proteínas mitocondriais é sintetizada em polirribossomos livres no citosol. Essas proteínas têm uma pequena sequência de aminoácidos que sinaliza seu destino – as proteínas são transferidas para as mitocôndrias por meio de um processo que requer energia.

Durante a mitose, cada célula-filha recebe aproximadamente metade das mitocôndrias da célula-mãe. Nas células-filhas, e sempre que necessário, novas mitocôndrias se podem formar pelo crescimento, seguido de divisão da organela por fissão.

As mitocôndrias têm algumas características em comum com as bactérias (DNA circular, ribossomos de estrutura semelhante), e, por isso, muitos pesquisadores admitem que elas se originaram de uma bactéria ancestral aeróbia que se adaptou a uma vida endossimbiótica em uma célula eucariótica.

HISTOLOGIA APLICADA

Existem várias doenças, geralmente caracterizadas por disfunção muscular, que são decorrentes de defeitos nas mitocôndrias. Por apresentarem metabolismo energético muito elevado, as células (fibras) musculares esqueléticas são muito sensíveis a defeitos mitocondriais. Um dos primeiros sinais dessas doenças é a ptose (queda) da pálpebra superior, que geralmente é seguida de dificuldades para deglutir e fraqueza dos membros inferiores. São doenças hereditárias, causadas por mutações no DNA mitocondrial ou no DNA nuclear. No primeiro caso, a herança é exclusivamente materna, porque as mitocôndrias do embrião são todas derivadas do óvulo, sem participação do espermatozoide. No segundo caso, quando a

mutação ocorre no DNA do núcleo celular, a herança pode ser materna ou paterna. Geralmente, nessas doenças, as mitocôndrias apresentam acentuadas alterações morfológicas (ver Figura 2.14 B).

RIBOSSOMOS E RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

Os ribossomos são pequenas partículas situadas no citosol, compostas de quatro tipos de RNA ribossômico (rRNA) e cerca de 80 proteínas diferentes. Ao microscópio eletrônico de transmissão, são vistos como partículas elétron-densas medindo de 20 a 30 nm de diâmetro (ver Figura 2.14 A). Quando observados por microscopia óptica em cortes corados por corantes básicos, como o azul de metileno e o azul de toluidina, assim como pelo corante hematoxilina, as regiões do citoplasma ricas em ribossomos aparecem como regiões basófilas, sendo chamadas de ergastoplasma ou de substância de Nissl especificamente nos neurônios (Figura 2.16). Esse fato se deve aos numerosos grupamentos fosfato dos ácidos nucleicos.

Os ribossomos são constituídos por duas subunidades de tamanhos diferentes. A maior parte de seu RNA é sintetizada no nucléolo. As proteínas são sintetizadas no citoplasma, migram para o núcleo através dos poros nucleares (ver Capítulo 3, *Núcleo Celular*) e se associam aos rRNA. Depois de prontas, a subunidade menor e a maior saem separadamente do núcleo pelos poros nucleares, passando para o citoplasma, no qual exercerão suas funções.

Polirribossomos são conjuntos de ribossomos unidos por uma molécula de RNA mensageiro (Figura 2.17 A). A mensagem contida no mRNA é o código que estabelece a sequência de aminoácidos na molécula proteica que está sendo sintetizada, e os ribossomos desempenham um papel importante na decodificação, ou tradução, da mensagem para a síntese proteica. Muitas proteínas, como as que se destinam a permanecer no citosol (enzimas, proteínas motoras, proteínas do citoesqueleto), em mitocôndrias e em peroxissomos, são produzidas em polirribossomos que permanecem isolados no citosol.

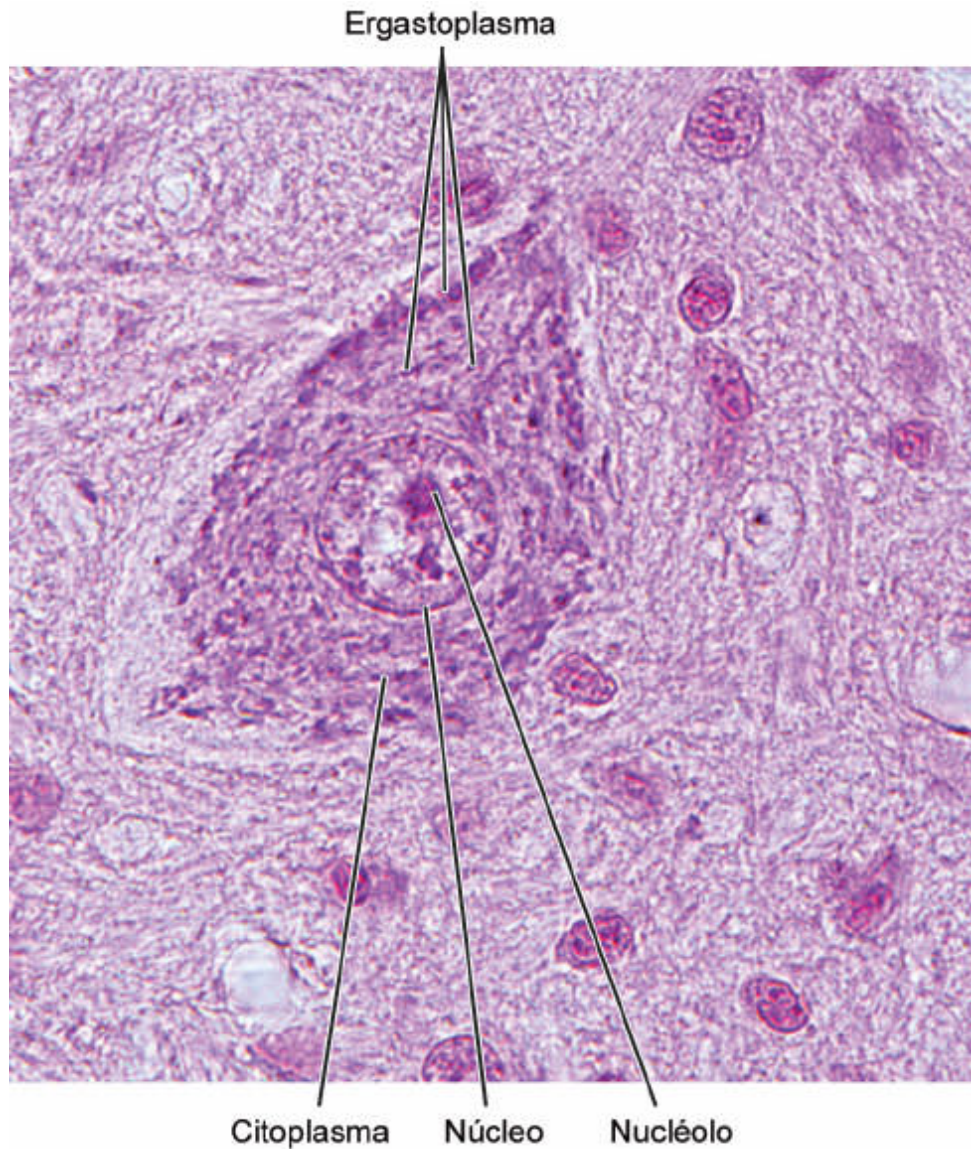



FIGURA 2.16 Corpo celular (pericário) de um neurônio observado por microscopia óptica em corte histológico. Observa-se o núcleo esférico, de coloração clara, contendo um nucléolo muito volumoso. O citoplasma do pericário possui manchas basófilas (azuladas) que pertencem ao ergastoplasma da célula e, no caso de neurônios, são chamadas substância de Nissl. (Microscopia óptica. HE. Grande aumento.)

Os polirribossomos que traduzem mRNA, que codificam proteínas para serem segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso, se prendem à membrana do retículo pelo lado das subunidades maiores de seus ribossomos quando estão produzindo as respectivas proteínas (Figura 2.17 B). Essas proteínas podem ser depois secretadas, como as enzimas das glândulas salivares e do pâncreas, ou mantidas na célula, como as enzimas dos lisossomos e dos grânulos dos leucócitos. Outras proteínas, como as proteínas integrais das membranas celulares, também são sintetizadas em polirribossomos presos ao retículo endoplasmático granuloso (ver Figura 2.6).

► Retículo endoplasmático

O retículo endoplasmático (RE) é uma rede intercomunicante de vesículas e túbulos observada ao microscópio eletrônico delimitada por uma membrana contínua, que define um espaço chamado cisterna do retículo endoplasmático. As vesículas podem ser achatadas ou esféricas. Cortes de células observados por microscopia eletrônica dão a impressão de que as cisternas são separadas, mas o estudo de células inteiras pela microscopia eletrônica de alta resolução revelou que elas são contínuas (Figura 2.18). É possível observar que a superfície da membrana da cisterna voltada para o citosol pode estar ou não recoberta por polirribossomos, que sintetizam proteínas que são injetadas nas cisternas. Isso possibilita a distinção entre dois tipos de retículo endoplasmático: o granuloso e o liso.

Retículo endoplasmático granuloso

O retículo endoplasmático granuloso (REG) se caracteriza por duas propriedades principais: possui polirribossomos na superfície citosólica da sua membrana (ver Figura 2.18), e é constituído de cisternas saculares ou achatadas (ver Figura 2.14). A membrana das cisternas é contínua com a membrana externa do envelope nuclear.

O REG é abundante nas células especializadas na secreção de proteínas, como as células acinosas do pâncreas (enzimas digestivas), fibroblastos (colágeno) e plasmócitos (imunoglobulinas). Em microscopia óptica, a presença do REG nessas células é denunciada pela presença de regiões basófilas no seu citoplasma.

A principal função do retículo endoplasmático granuloso é separar proteínas que, após a síntese, serão colocadas em vesículas que se destacam do RE e ficam no citosol. Além de proteínas destinadas à secreção, são sintetizadas no REG proteínas lisossômicas, proteínas de membrana e muitas outras. Outras funções do REG são a glicosilação inicial das glicoproteínas, a síntese de fosfolipídios e a montagem de moléculas proteicas formadas por múltiplas cadeias polipeptídicas.

Toda síntese de proteínas começa em polirribossomos livres no citosol. O RNA mensageiro das proteínas destinadas a serem colocadas no retículo endoplasmático granuloso contém uma sequência adicional de bases na sua extremidade 5’, que codifica uma sequência de 20 a 25 aminoácidos, quase todos hidrofóbicos, chamada sequência sinal ou peptídio sinal. A sequência sinal interage e se liga com um complexo de seis polipeptídios não idênticos mais uma molécula de RNA 7S, que formam a partícula reconhecedora do sinal ou SRP (*signal-recognition particle*). A SRP inibe a continuação do alongamento da cadeia proteica até que o

complexo SRP-polirribossomo se ligue a um receptor da membrana da cisterna do retículo endoplasmático granuloso. Essa ligação libera a SRP do polirribossomo, possibilitando a continuação da síntese proteica (Figura 2.19).

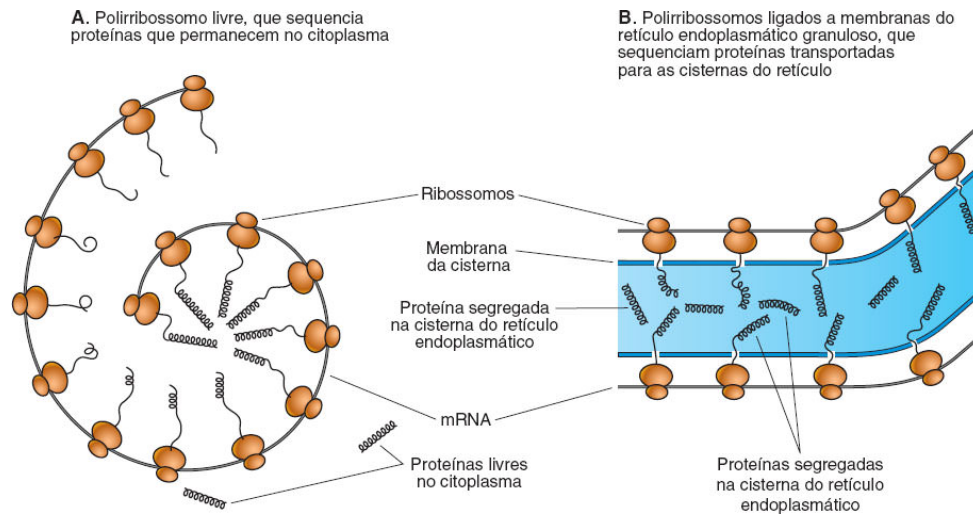



FIGURA 2.17 Esquemas que ilustram a síntese de proteínas que ficam livres no citosol (**A**) e a síntese de proteínas que são segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso (**B**).

No interior da cisterna do retículo endoplasmático granuloso, a sequência sinal é removida por uma enzima específica, a peptidase do sinal, localizada na superfície interna da membrana do retículo. Durante e após a síntese das cadeias de proteínas ocorrem nas cisternas as modificações chamadas pós-translacionais, como, por exemplo, as hidroxilações, glicosilações, sulfatações e fosforilações das cadeias de proteínas.

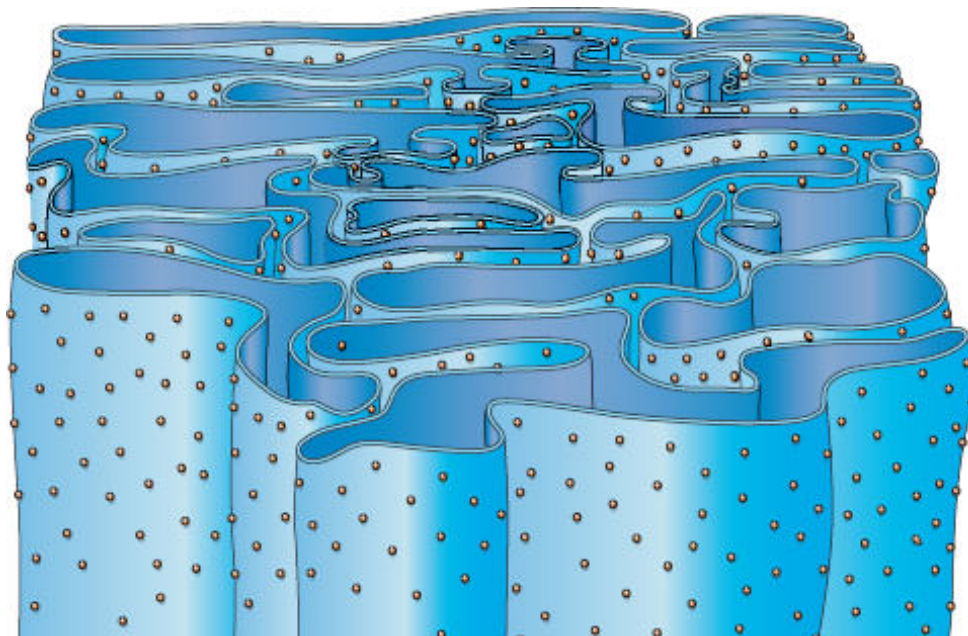



FIGURA 2.18 Representação esquemática em três dimensões de uma pequena porção do retículo endoplasmático granuloso para mostrar a forma das cisternas e a existência dos ribossomos, cujos conjuntos são os polirribossomos. Os ribossomos são vistos como pequenas partículas apoiadas sobre as membranas das cisternas. Embora as cisternas apareçam isoladas nos cortes observados por microscopia eletrônica, elas na realidade formam um túnel contínuo no citoplasma.

As proteínas sintetizadas no REG têm vários destinos: armazenamento intracelular, como nos lisossomos e nos grânulos dos leucócitos; e armazenamento intracelular provisório para exportação sob forma de vesículas de secreção ou grânulos de secreção, como no pâncreas e em algumas glândulas endócrinas. A Figura 2.20 mostra exemplos de tipos diferentes de células e os destinos das proteínas nelas produzidas.

Retículo endoplasmático liso

O retículo endoplasmático liso (REL) não apresenta ribossomos na superfície de suas cisternas, as quais têm geralmente a forma de túbulos anastomosados (Figura 2.21). A membrana do REL é contínua com a do retículo granuloso, embora existam diferenças entre as moléculas que constituem essas duas variedades de membrana. O REL participa de diversos processos funcionais, de acordo com o tipo de célula. Por exemplo, nas células que produzem esteroides, como as da glândula adrenal e células secretoras do ovário e do testículo, ele ocupa grande parte do citoplasma e contém algumas das enzimas necessárias para a síntese desses hormônios. O REL é abundante também nos hepatócitos, as células principais do fígado, em que é responsável pelos processos de conjugação, oxidação e metilação, dos quais as células lançam mão para inativar determinados hormônios e neutralizar substâncias nocivas e tóxicas, como os barbitúricos e vários outros fármacos.

Outra função importante do retículo endoplasmático liso é a síntese de fosfolipídios para todas as membranas celulares. As moléculas de fosfolipídios são transferidas para as outras membranas: (1) por meio de vesículas que se destacam e são movidas por proteínas motoras, ao longo dos microtúbulos; (2) por comunicação direta com o retículo endoplasmático granuloso; e (3) por meio das proteínas transportadoras de fosfolipídios (Figura 2.22).

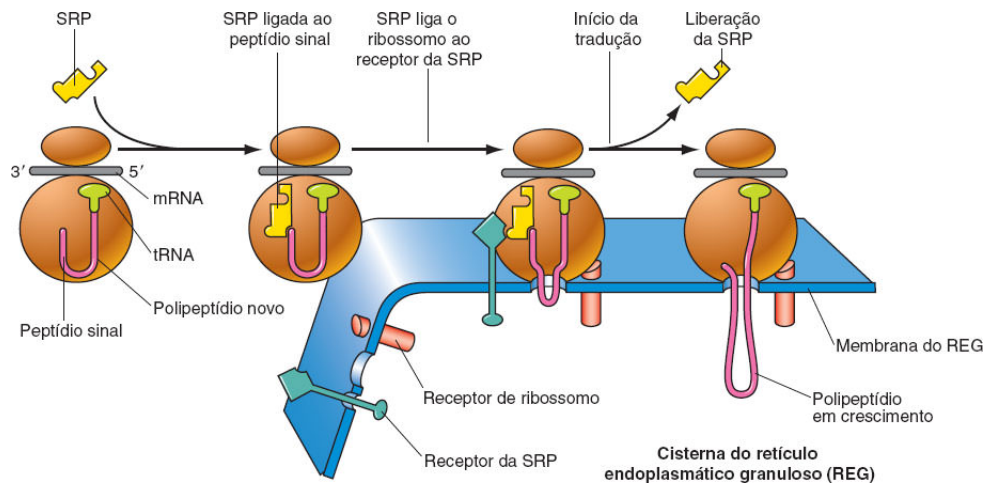



FIGURA 2.19 Transporte dos polipeptídios recém-sintetizados para as cisternas do retículo endoplasmático granuloso. Para que se inicie a síntese da proteína, os ribossomos se prendem ao RNA mensageiro. Inicialmente, é sintetizado o segmento sinal, que se prende a uma partícula reconhecedora do sinal (SRP, *signal-recognition particle*) e a um receptor do ribossomo, localizados na superfície da membrana do retículo endoplasmático granuloso. Essas interações causam a abertura de um canal pelo qual a nova proteína é introduzida na cisterna. Após a entrada do polipeptídio na cisterna, o segmento sinal é removido pela ação de uma enzima denominada peptidase do sinal (não mostrada na figura).

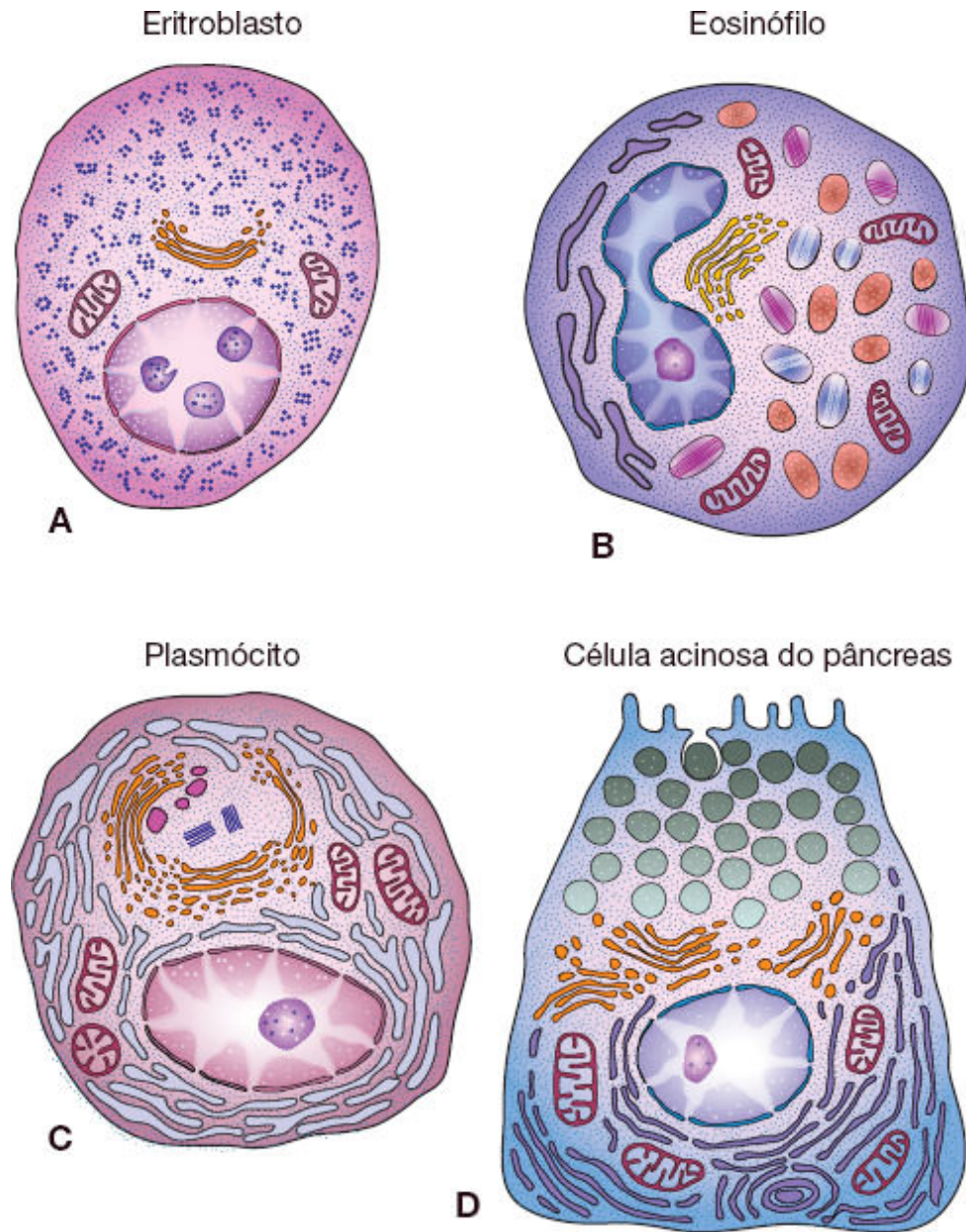



FIGURA 2.20 Ultraestrutura de tipos celulares que diferem quanto ao destino de suas proteínas. **A.** Célula que sintetiza proteínas, mantendo-as livres no citosol. **B.** Célula que sintetiza proteínas, segregando-as em grânulos citoplasmáticos. **C.** Célula que sintetiza proteínas e as exporta diretamente do retículo endoplasmático para o meio extracelular. **D.** Célula que sintetiza proteínas, armazenando-as no citoplasma em grânulos de secreção, para exocitose, quando a célula for estimulada.

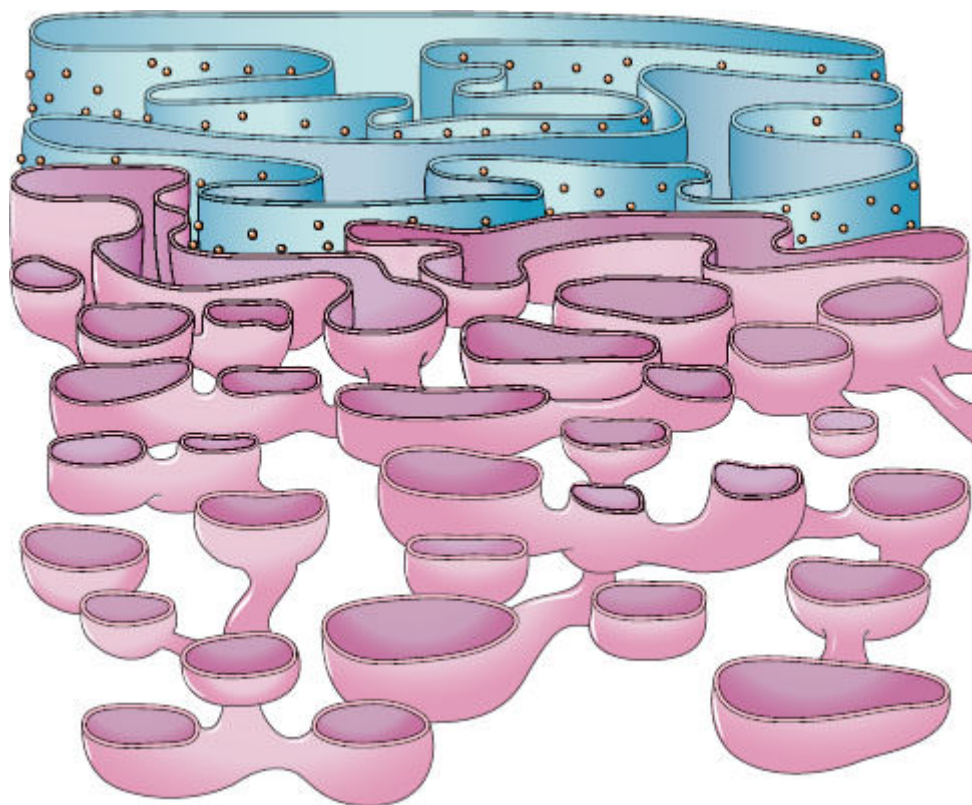



FIGURA 2.21 O retículo endoplasmático é uma rede de canais e sáculos intercomunicantes, constituídos por uma membrana contínua. O retículo endoplasmático liso (REL, *em rosa*) não apresenta ribossomos, porém o retículo endoplasmático granuloso (REG, *em azul*) tem muitos ribossomos presos à sua superfície. Além disso, note que as cisternas do REG têm a forma de sáculos, enquanto as do REL são tubulares.

Graças à enzima glicose-6-fosfatase encontrada em suas membranas, o retículo endoplasmático liso participa da hidrólise do glicogênio, produzindo glicose para o metabolismo energético. Essa enzima é encontrada também no retículo endoplasmático granuloso, mostrando que essas duas organelas, embora diferentes, têm alguns aspectos funcionais em comum.

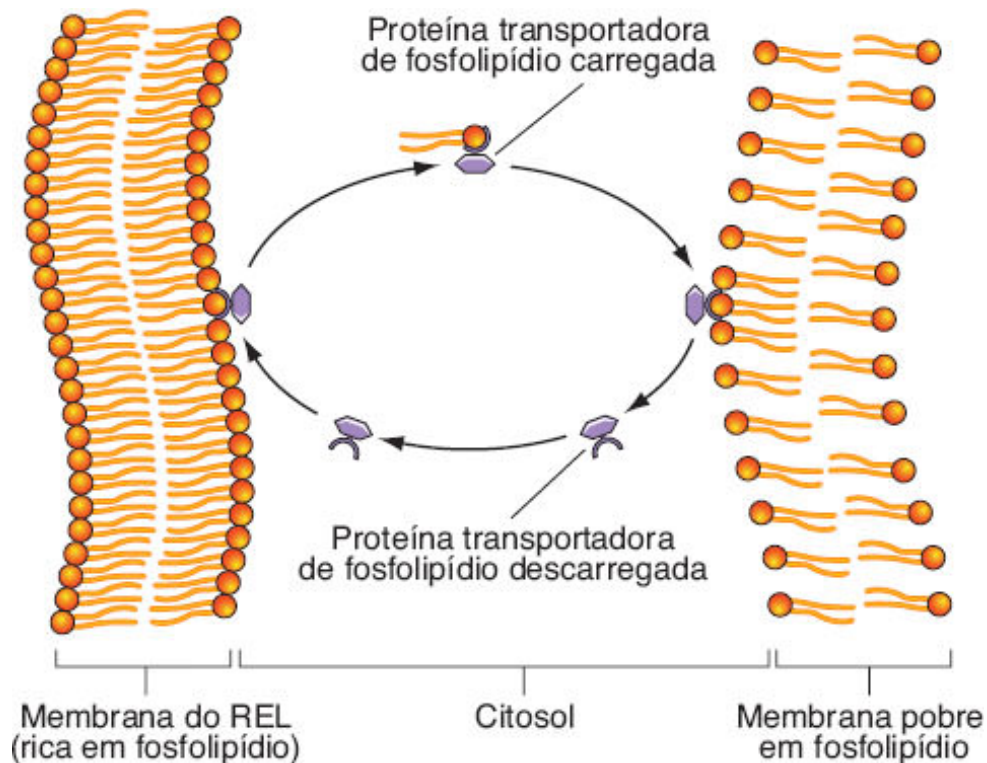



FIGURA 2.22 Esquema de uma proteína anfipática transportadora de fosfolipídios. A molécula de fosfolipídio é transferida de uma membrana rica – retículo endoplasmático liso (REL) – para uma membrana pobre em fosfolipídios.

Nas células musculares estriadas, o retículo endoplasmático liso recebe o nome de retículo sarcoplasmático. Nessas células as cisternas do REL acumulam íons cálcio e os liberam no citosol, regulando, dessa maneira, a contração muscular.

COMPLEXO DE GOLGI

O complexo de Golgi é um conjunto de vesículas achatadas e empilhadas, cujas porções periféricas são dilatadas (Figuras 2.23 e 2.24). Na maioria das células, o complexo de Golgi se localiza em

uma determinada região do citoplasma, geralmente na proximidade do núcleo e de cisternas do retículo endoplasmático granular. Em certos tipos celulares, porém, como nas células nervosas e hepatócitos, pode ser encontrado sob a forma de vários pequenos agrupamentos dispersos pelo citoplasma.

O complexo de Golgi é uma estrutura polarizada, e, nas pilhas de cisternas que compõem essa organela, podem-se reconhecer duas superfícies. Uma é geralmente convexa, mais próxima ao núcleo e ao retículo endoplasmático, denominada face *cis*. A superfície oposta da pilha é geralmente côncava e é denominada face *trans*. Ambas as faces possuem redes de finos túbulos associados a vesículas de transporte. Esse sistema de túbulos é mais complexo na face *trans*, onde forma a rede *trans* do Golgi (*trans Golgi network*, TGN).

A face *cis* recebe vesículas de transporte que brotam do retículo endoplasmático, enquanto a superfície côncava ou *trans* origina vesículas cujo conteúdo foi modificado pelas cisternas do Golgi (ver Figuras 2.24 e 2.25). O complexo de Golgi é envolvido lateralmente por inúmeras vesículas de transporte. Essas vesículas transportam material de uma cisterna do Golgi para outra em direção *cis*–*trans* ou vice-versa, predominando a primeira direção. A maioria dessas vesículas de transporte são recobertas externamente (na sua superfície citosólica) por proteínas chamadas COPI ou COPII.

Face *trans* (maturação)

Golgi

Face *cis* (formadora)

Vesículas de transporte originadas do REG

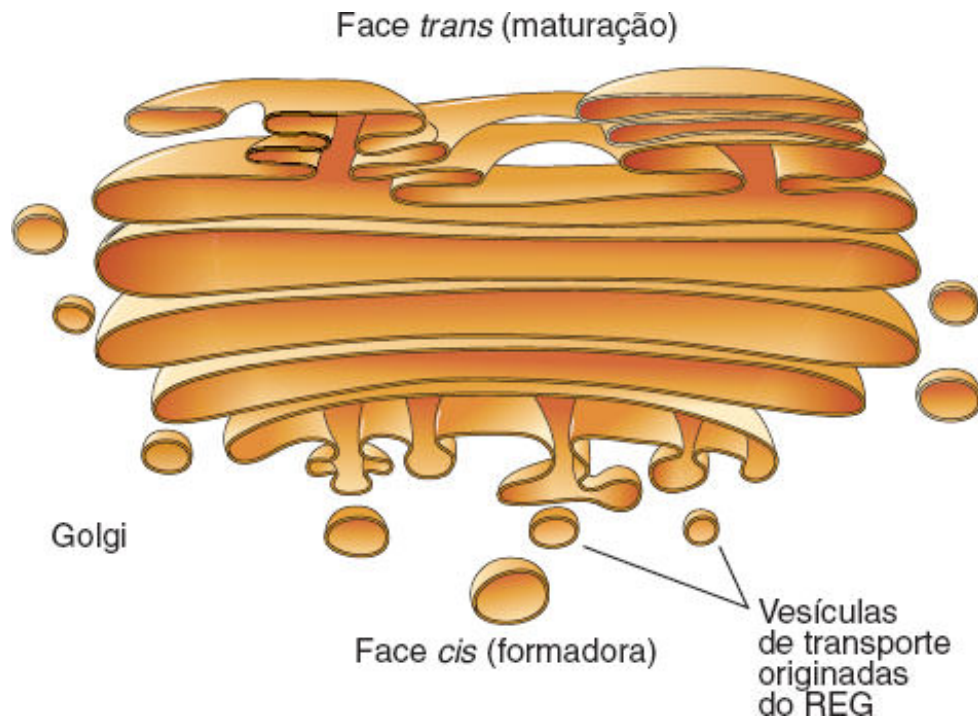



FIGURA 2.23 Representação em três dimensões de um complexo de Golgi. Por meio de vesículas transportadoras, a face *cis* do Golgi recebe moléculas produzidas no retículo endoplasmático granuloso (REG). Após processamento no complexo de Golgi, essas moléculas são liberadas em vesículas na face *trans* do Golgi, constituindo vesículas de secreção, lisossomos ou outros componentes do citoplasma.

O complexo de Golgi recebe, pela sua face *cis*, grande parte de moléculas sintetizadas no retículo endoplasmático granular. No Golgi são completadas as modificações pós-translacionais realizadas nas cisternas do REG após a síntese das moléculas (ver Figura 2.25). Além disso, as cisternas do Golgi empacotam e colocam um endereço em vários grupos de moléculas, que devem ser direcionadas para locais específicos do citoplasma. Nas cisternas finais do Golgi, em sua face *trans*, as moléculas são transferidas para vesículas conforme sua destinação. Essas

vesículas brotam na face *trans* e são denominadas vesículas de transporte ou de secreção. São transportadas para a membrana plasmática com a qual se fundem ou acumuladas no citoplasma até ocorrer um estímulo para exocitose. Outras vesículas formadas na face *trans* contêm enzimas lisossômicas que podem se fundir com endossomos primários que participam do sistema endossômico-lisossômico.

Nas células secretoras, o material presente nas vesículas de secreção é inicialmente colocado em vesículas grandes e pouco densas aos elétrons, e depois progressivamente sofrem condensação e concentração, formando as vesículas de secreção (ver Figura 2.24).

Para realizar suas várias atividades, as cisternas do complexo de Golgi possuem enzimas diferentes em suas membranas, dependendo da posição da cisterna no interior da pilha. Essas enzimas participam da glicosilação, sulfatação e fosforilação de proteínas sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso.

As proteínas já chegam do RE com grupos de oligossacarídeos adicionados a suas cadeias. A glicosilação, por meio de retirada e adição de moléculas de oligossacarídeos, produz as glicoproteínas. Os sacarídeos são muito importantes para as futuras funções das moléculas que passam pelo complexo de Golgi. Além disso, no Golgi são fabricados grandes complexos moleculares, tais como os proteoglicanos.

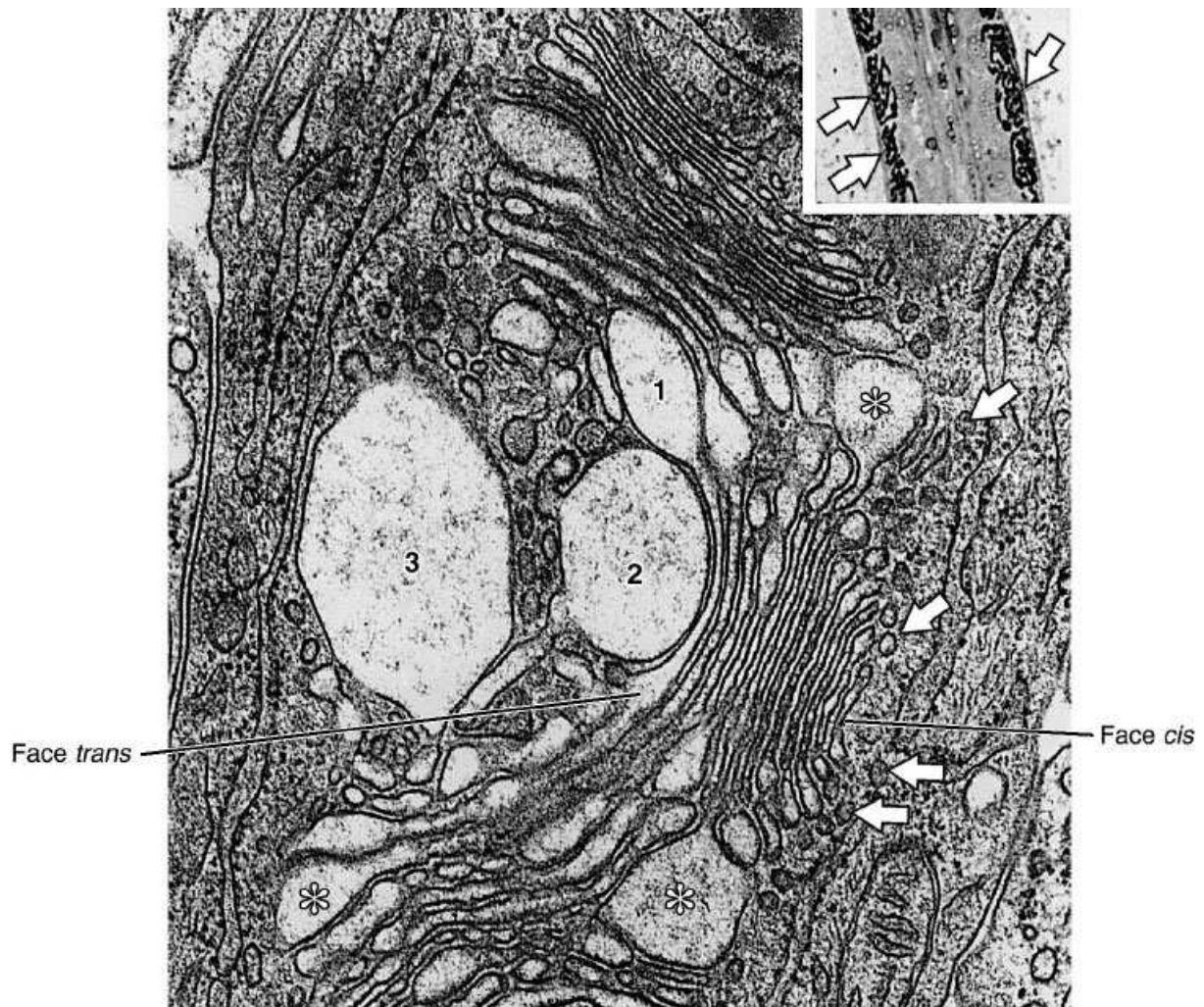



FIGURA 2.24 No canto superior, *à direita*, fotomicrografia de complexos de Golgi (*setas*) de células do epidídimo, impregnados pela prata. (Grande aumento.) A ilustração maior é uma eletromicrografia do complexo de Golgi de uma célula mucosa. Observe pequenas vesículas de transporte próximas à face *cis* (*setas*). Na periferia das grandes vesículas achatadas, observam-se dilatações com conteúdo granular fino, que representam o produto de secreção dessa célula (*asteriscos*). Grandes vesículas se destacam do complexo de Golgi na face *trans* e confluem, formando vesículas de secreção (numeradas de 1 a 3). (30.000×.)

LISOSSOMOS E PEROXISSOMOS

Os lisossomos e os peroxissomos são organelas associadas à degradação de moléculas, embora por mecanismos bastante diferentes. Ambas são revestidas por membranas e não são reconhecidas por microscopia óptica em preparados rotineiros.

► Lisossomos

Os lisossomos que são observados por microscopia eletrônica de transmissão são vesículas delimitadas por membrana, em geral esféricas, com diâmetro de 0,05 a 0,5 µm, e apresentam aspecto denso e granular (Figuras 2.26 e 2.27). São lisossomos secundários, em atividade de digestão enzimática. Os lisossomos primários, ainda sem atividade em processos de digestão, são vesículas muito pequenas e difíceis de serem reconhecidas em preparações rotineiras para microscopia eletrônica.

Os lisossomos contêm mais de 40 enzimas hidrolíticas, com a função de quebra e digestão de diversos substratos. São encontrados em todas as células; porém, são mais abundantes nas células fagocitárias, como os macrófagos e os leucócitos neutrófilos.

As enzimas dos lisossomos variam com a célula, e as mais comuns são: fosfatase ácida, ribonuclease, desoxirribonuclease, protease, sulfatase, lipase e betaglicuronidase. Todas as enzimas lisossômicas têm atividade máxima em torno de pH 5,0. A membrana dos lisossomos possui bombas que transportam prótons para o interior da vesícula por transporte ativo, acidificando dessa maneira o interior do lisossomo.

As enzimas dos lisossomos são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso e transportadas para o complexo de Golgi (Figura 2.28). Nas cisternas do Golgi, as enzimas adquirem

radicais de manose-6-fosfato, os quais se tornam um marcador de enzimas lisossômicas. Nas membranas das cisternas do complexo de Golgi mais próximas da face *trans*, existem receptores para proteínas com manose-6-fosfato em suas cadeias, que são reconhecidas e separadas de outras proteínas. Dessa maneira, na face *trans* as enzimas destinadas aos lisossomos são segregadas em vesículas separadas que constituem os lisossomos primários.

Partículas do meio extracelular introduzidas na célula por fagocitose constituem os fagossomos (ver Figura 2.28). A membrana dos lisossomos primários funde-se com a dos fagossomos, misturando as enzimas com o material a ser digerido. A digestão intracelular tem lugar dentro desse novo vacúolo, que é chamado de lisossomo secundário ou fagolisossomo.

Os catabólitos originados da digestão intralisossômica difundem-se através da membrana dessa organela e entram no citosol, onde são utilizados no metabolismo celular. Em alguns casos, podem ficar no lisossomo restos de material não digerido, formando-se assim um corpo residual (ver Figura 2.28), que pode ser eliminado ou permanecer indefinidamente no citoplasma. Em algumas células, como os neurônios e as células musculares cardíacas, os corpos residuais se acumulam, formando grânulos pigmentados, visíveis por microscopia óptica, chamados grãos de lipofuscina.

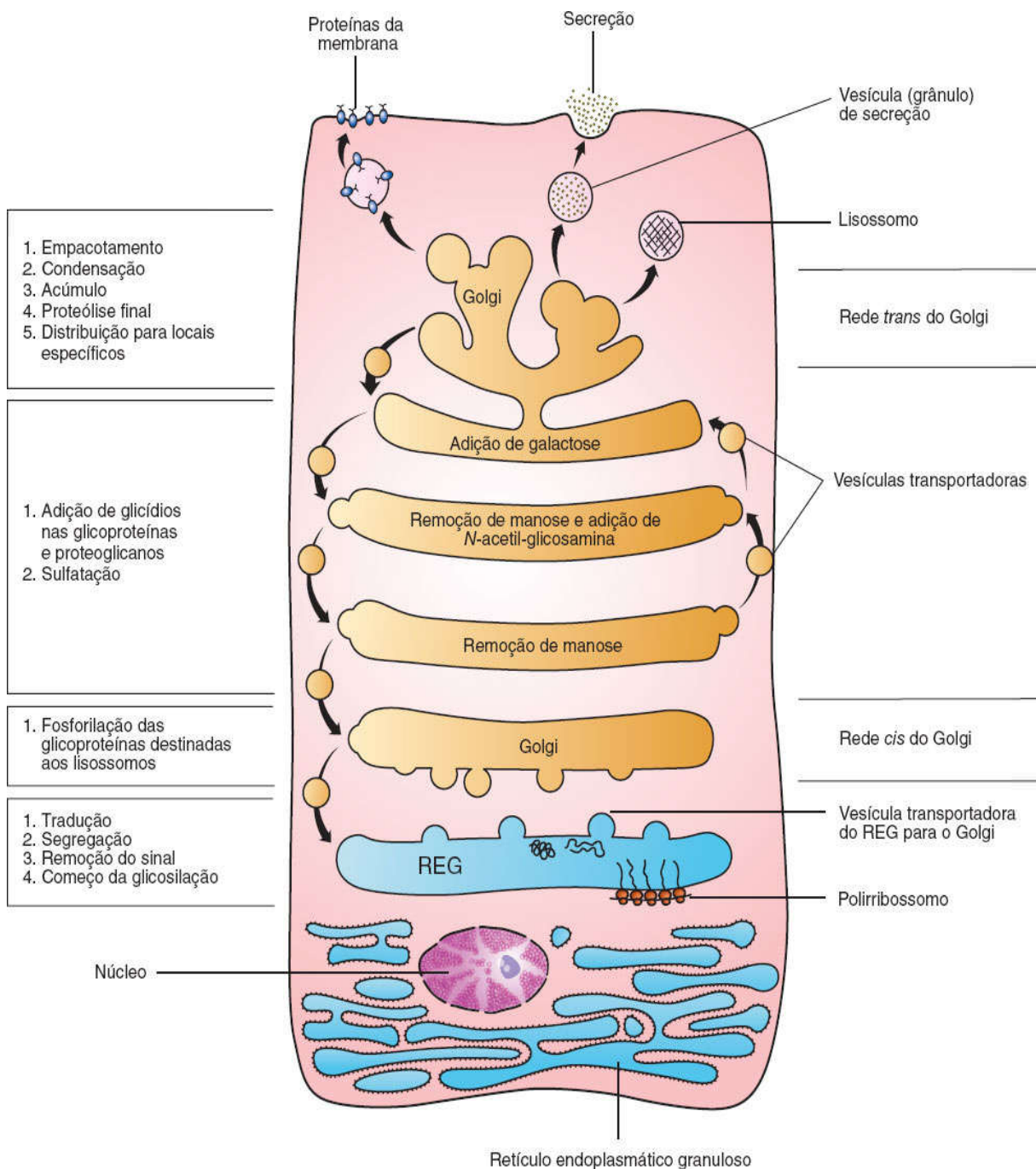



FIGURA 2.25 Endereçamento das proteínas no complexo de Golgi. *À esquerda*, estão numerados os principais processos moleculares que têm lugar nos compartimentos indicados. Note que a marcação das enzimas para os lisossomos começa nas cisternas *cis* do complexo de Golgi. Nas cisternas do lado *trans*, as porções glicídicas das glicoproteínas se combinam com receptores específicos da membrana das cisternas, que determinam o destino dessas proteínas. A *parte esquerda* do desenho mostra o retorno de membrana do Golgi

para o retículo endoplasmático. Essas membranas são reusadas várias vezes, um processo econômico que mantém o tamanho dos diversos compartimentos.

Outra função dos lisossomos relaciona-se com a renovação das organelas celulares. Em certas circunstâncias, organelas ou porções de citoplasma são envolvidas por membrana do retículo endoplasmático liso. Lisossomos jovens fundem-se com essas estruturas e digerem o material nelas contido. Forma-se assim um lisossomo secundário que recebe o nome de autofagossomo (Figura 2.29). A digestão intracitoplasmática em autofagossomos aumenta nas células em processo de atrofia (como as células prostáticas de animais castrados) e nas células glandulares que acumularam excesso de grânulos de secreção.

Em certos casos, o conteúdo dos lisossomos é exocitado, e suas enzimas agem sobre o meio extracelular. Um exemplo é a destruição da matriz do tecido ósseo pela colagenase armazenada em lisossomos e secretada pelos osteoclastos durante o crescimento dos ossos (ver Capítulo 8, *Tecido Ósseo*).

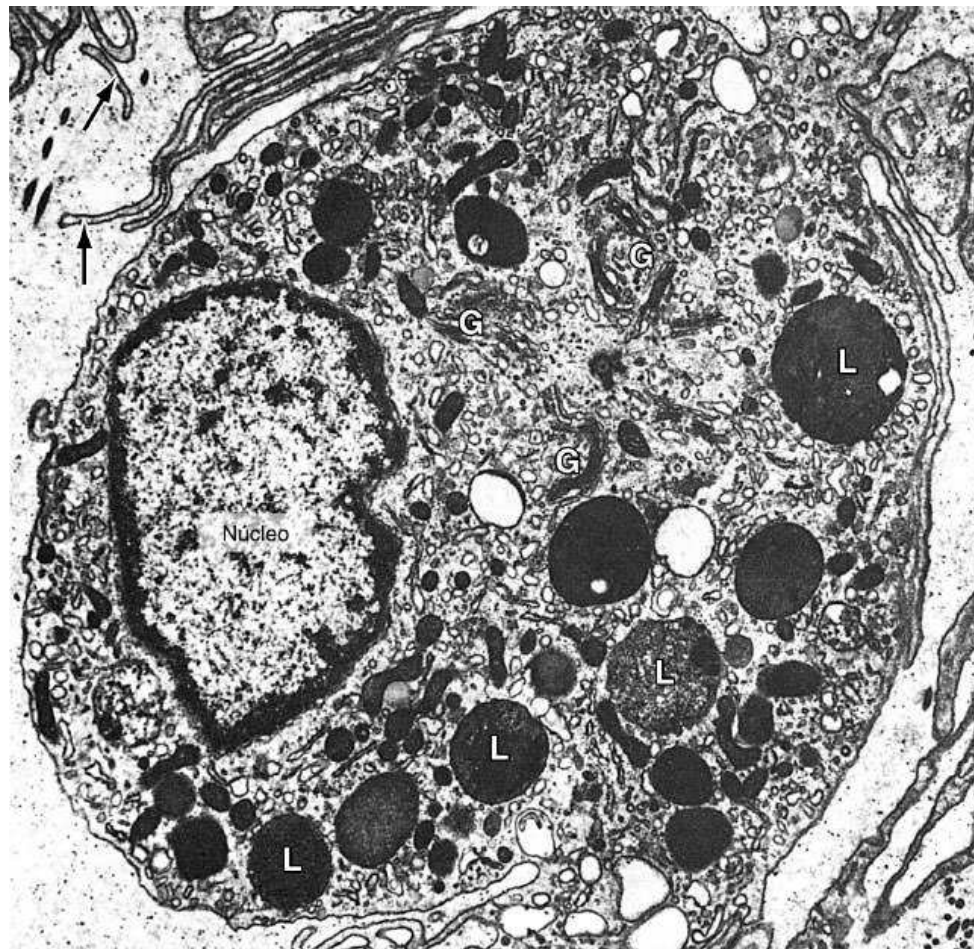



FIGURA 2.26 Eletromicrografia de um macrófago. Observe os prolongamentos citoplasmáticos abundantes (*setas*) e as cisternas do complexo de Golgi (G). Numerosos lisossomos secundários (L) estão dispersos no citoplasma. (15.000×.)

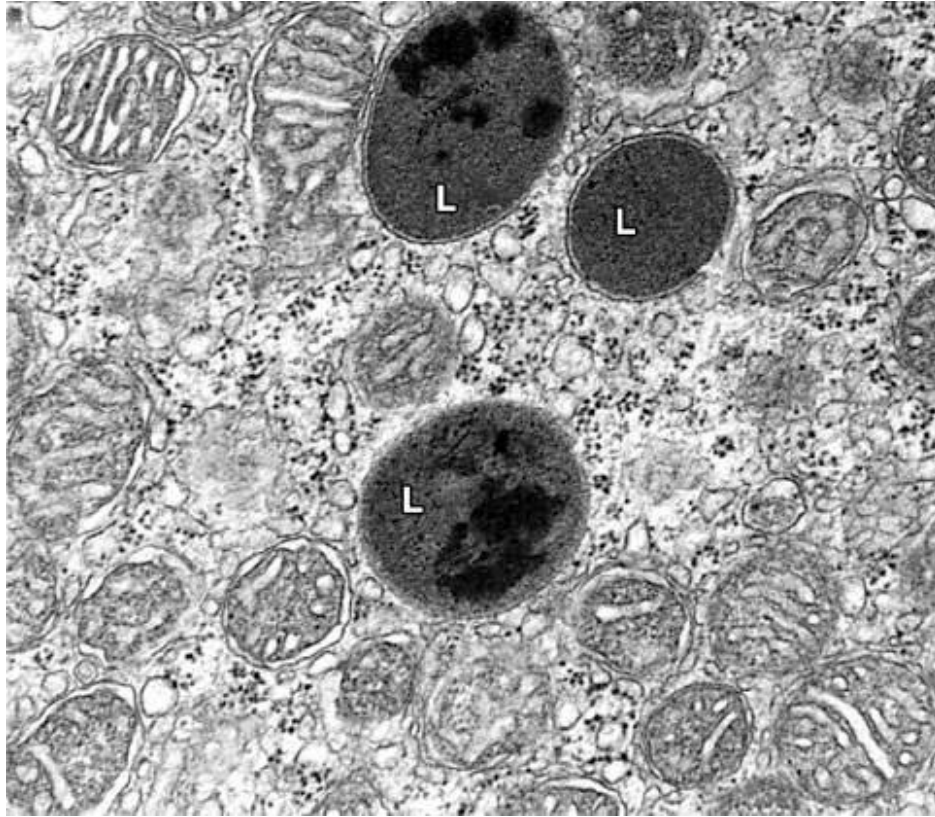



FIGURA 2.27 Esta eletromicrografia mostra três lisossomos secundários (L) circundados por muitas mitocôndrias.

► Peroxissomos

Peroxissomos são organelas esféricas, limitadas por membrana, com diâmetro de 0,5 a 1,2 mm (Figura 2.30). Não são visíveis por microscopia óptica. Como as mitocôndrias, os peroxissomos utilizam grandes quantidades de oxigênio, porém não produzem ATP, não participando diretamente do metabolismo energético. Receberam esse nome porque oxidam substratos orgânicos específicos, retirando átomos de hidrogênio e combinando-os com oxigênio molecular (O_2). Essa reação produz peróxido de hidrogênio (H_2O_2), uma substância oxidante prejudicial à célula, que

é imediatamente eliminada pela enzima catalase, também contida nos peroxissomos. A catalase utiliza oxigênio do peróxido de hidrogênio (transformando-o em H_2O) para oxidar diversos substratos orgânicos. Essa enzima também decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio.

HISTOLOGIA APLICADA

Já foram descritas diversas doenças humanas decorrentes de deficiências enzimáticas dos lisossomos. Na maioria das doenças lisossômicas, uma enzima está ausente ou inativa, e a digestão de certas moléculas (glicogênio, cerebrosídios, gangliosídios, esfingomielina, glicosaminoglicanos) não ocorre. O resultado é que as moléculas que são substratos das enzimas se acumulam em diversas células e interferem no seu funcionamento normal das células. A diversidade dos tipos celulares atingidos explica a variedade de sintomas clínicos observados nessas doenças. Uma delas é a leucodistrofia metacromática, em que se observa acúmulo intracelular de cerebrosídios sulfatados devido a uma deficiência na enzima sulfatase, normalmente existente nos lisossomos.

A doença de células I (*inclusion cells*) é uma doença hereditária rara, que se caracteriza, clinicamente, por defeito no crescimento e retardo mental. Nesses pacientes existe uma deficiência na enzima que normalmente promove a fosforilação de proteínas no complexo de Golgi. As enzimas sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso e que deveriam sofrer fosforilação (por manose-6-fosfato) deixam de ser fosforiladas e seguem a via secretória, sendo eliminadas das células. As enzimas lisossômicas secretadas podem ser detectadas no

sangue dos pacientes, enquanto seus lisossomos são desprovidos de enzimas. Nesses pacientes, as células mostram grandes e numerosas inclusões citoplasmáticas, que dão o nome à doença. Essa doença mostra que a via secretória é a preferencial e será seguida pelas moléculas que chegam ao complexo de Golgi, exceto quando elas recebem um sinal de endereçamento para outra via.

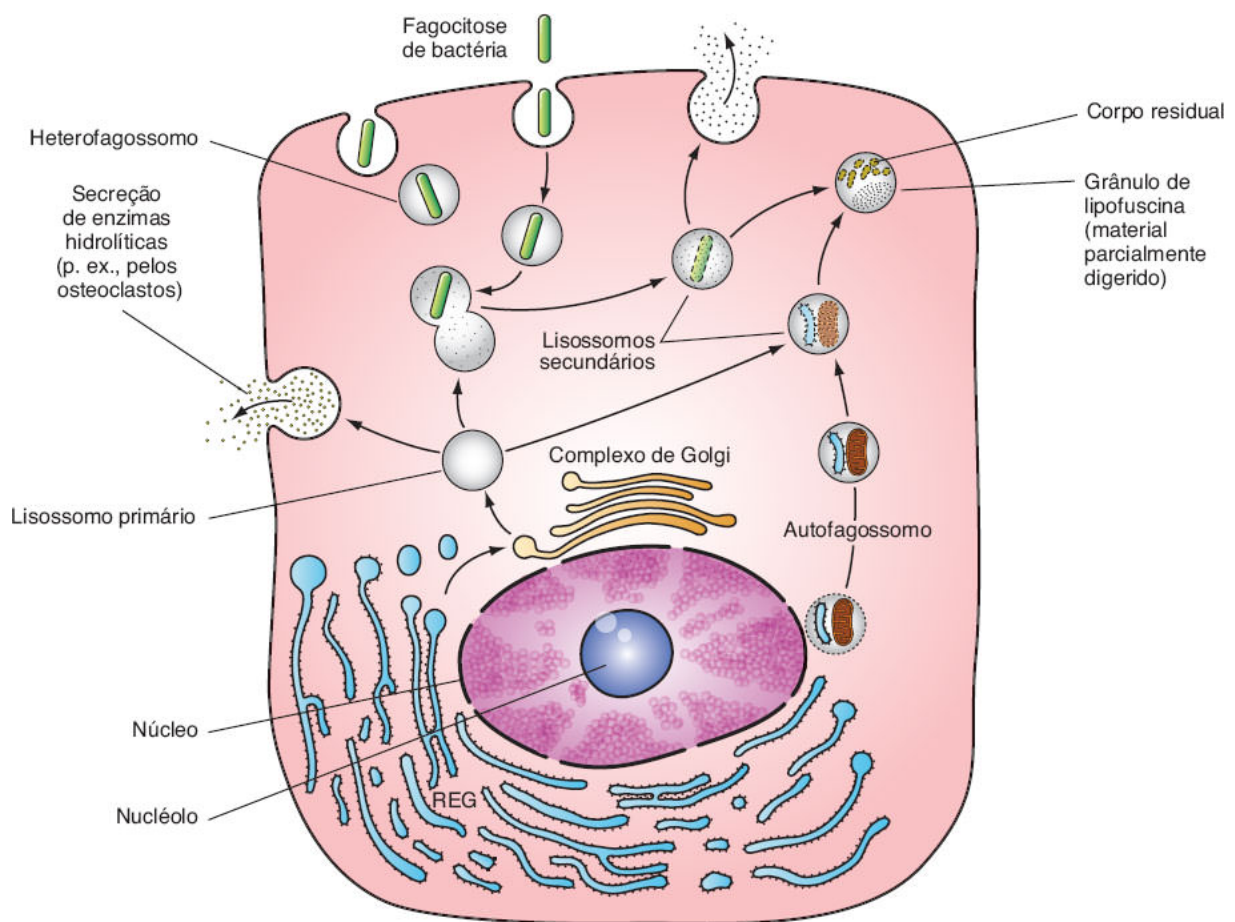



FIGURA 2.28 Funções dos lisossomos. As enzimas para os lisossomos são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG) e empacotadas no complexo de Golgi. Nos fagossomos, bactérias fagocitadas são digeridas, e os autofagossomos mostram a digestão de REG e mitocôndrias. Autofagossomos e fagossomos são lisossomos secundários. Algumas vezes, o lisossomo secundário origina um corpo residual, contendo restos de material não digerido.

Em algumas células, como os osteoclastos, as enzimas dos lisossomos são secretadas para o ambiente extracelular.

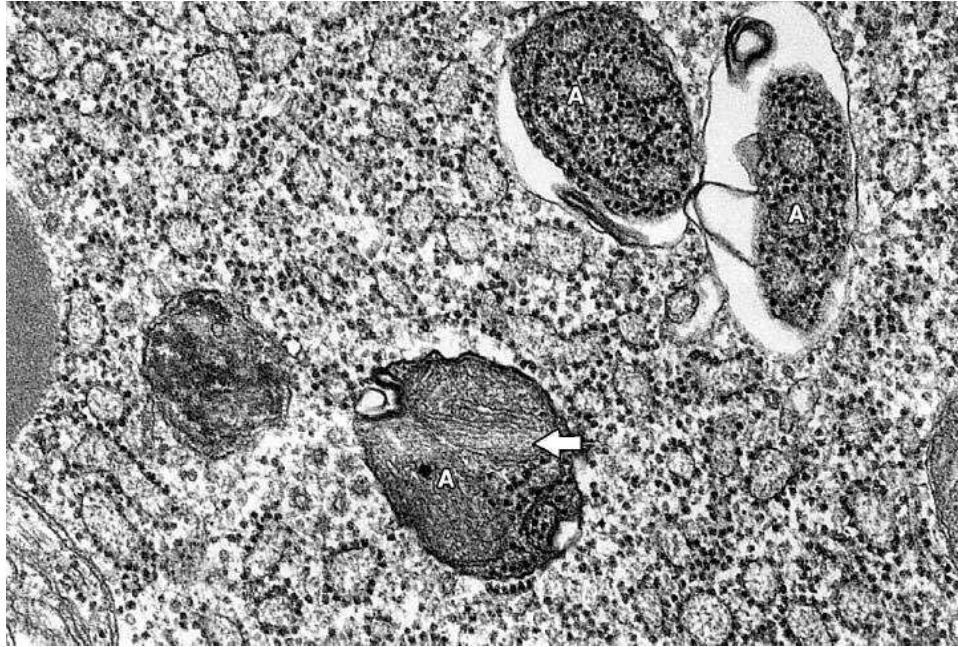



FIGURA 2.29 Corte de célula acinosa do pâncreas. *Em cima*, dois autofagossomos (A) que contêm porções de retículo endoplasmático granuloso. *Embaixo*, um autofagossomo contendo uma mitocôndria (*seta*) e retículo endoplasmático granuloso.

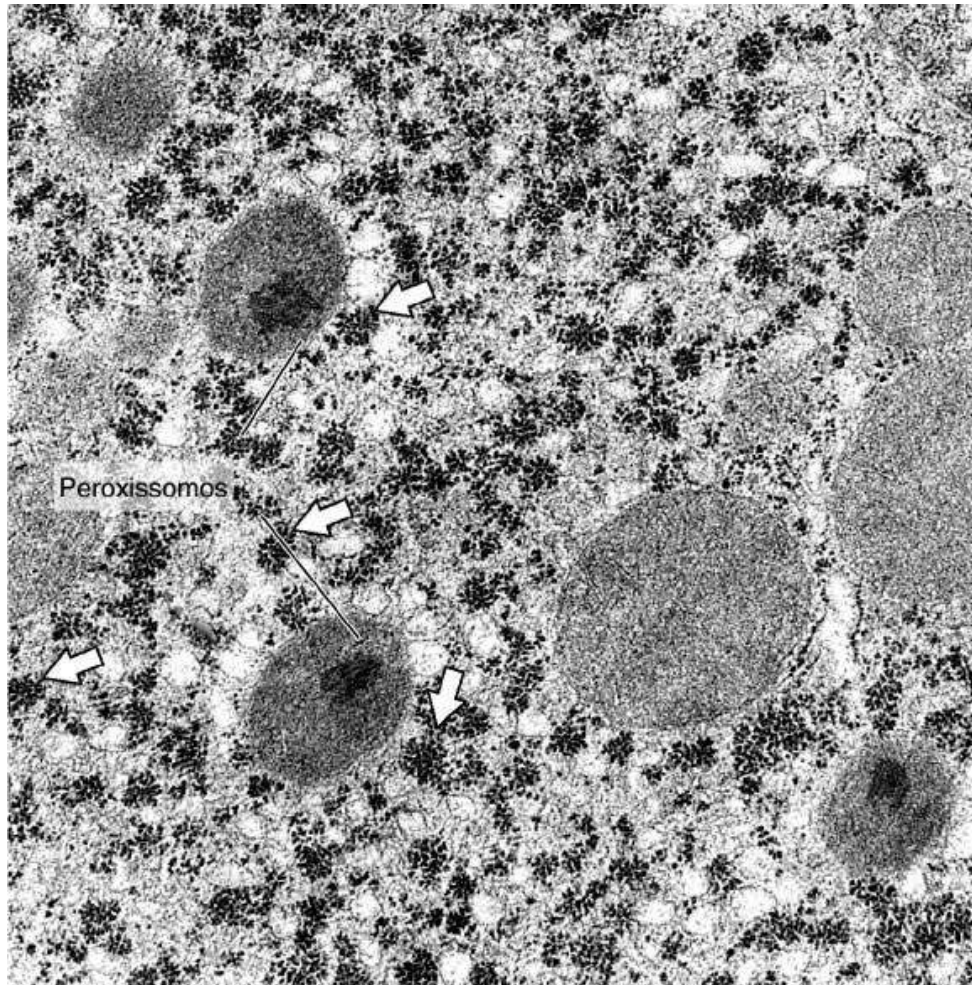



FIGURA 2.30 Eletromicrografia de corte de célula hepática. São observados dois peroxissomos, formações arredondadas com uma região central densa aos elétrons. O citoplasma contém muito glicogênio, que se apresenta como agregados irregulares de partículas elétron-densas (*setas*). (30.000×.)

Os peroxissomos também tomam parte na betaoxidação dos ácidos graxos, porém em proporção menor do que as mitocôndrias.

HISTOLOGIA APLICADA

A atividade da catalase é importante do ponto de vista médico, porque assim muitas moléculas tóxicas, incluindo medicamentos, são oxidadas, principalmente nos peroxissomos do fígado e dos rins. Aproximadamente 50% do álcool etílico ingerido é transformado em aldeído acético pelos peroxissomos desses órgãos.

Os peroxissomos mostram maior diversidade do que as outras organelas, apresentando grandes diferenças enzimáticas em células diferentes. As enzimas mais abundantes nos peroxissomos humanos são urato oxidase, D-aminoácido oxidase e catalase.

A betaoxidação dos ácidos graxos, assim chamada porque tem lugar no carbono 2 ou beta da cadeia do ácido graxo, é realizada nos peroxissomos e nas mitocôndrias. Os ácidos graxos são biomoléculas importantes como combustível para as células. No ciclo da betaoxidação, fragmentos com dois átomos de carbono são removidos sequencialmente dos ácidos graxos de cadeia longa (mais de 18 átomos de carbono), gerando-se acetilcoenzima A (acetil-CoA), que é exportada dos peroxissomos para o citosol. A acetil-CoA é utilizada em várias reações de síntese e pode penetrar as mitocôndrias para ser usada no ciclo de Krebs. Os peroxissomos têm, ainda, outras funções. No fígado, por exemplo, participam da síntese de ácidos biliares e de colesterol.

HISTOLOGIA APLICADA

Muitos distúrbios se devem a defeitos nas proteínas dos peroxissomos, pois essa organela participa de diversas vias metabólicas. Talvez o distúrbio peroxissômico mais comum seja

a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Nessa síndrome, há defeito em uma proteína integral da membrana do peroxissomo, que participa do transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro dessa organela, onde sofreriam betaoxidação. O acúmulo desses ácidos graxos nos líquidos do organismo destrói a mielina do tecido nervoso, causando sintomas neurológicos graves. A deficiência em enzimas dos peroxissomos causa a síndrome de Zellweger, que é fatal, com lesões musculares muito graves, lesões no fígado e nos rins e desorganização do sistema nervoso central e periférico. Nos portadores da síndrome Zellweger, os peroxissomos do fígado e dos rins são desprovidos de enzimas.

As enzimas dos peroxissomos são sintetizadas em polirribossomos livres no citosol. O destino dessas moléculas é determinado por uma pequena sequência de aminoácidos localizada próximo à extremidade carboxílica da molécula enzimática, que funciona como um sinal para a importação pelo peroxissomo. As proteínas com esse sinal são reconhecidas por receptores da membrana dos peroxissomos e introduzidas nessa organela. O peroxissomo aumenta de tamanho e se divide por fissão.

VESÍCULAS E GRÂNULOS DE SECREÇÃO

As vesículas (ou grânulos) de secreção são encontradas nas células secretoras que armazenam material até que sua secreção

seja desencadeada por mensagens metabólicas, hormonais ou neurais; por exemplo, pâncreas exócrino e glândulas salivares. Esse mecanismo de secreção é chamado via regulada, ao contrário da via constitutiva, em que vesículas de secreção que brotam do complexo de Golgi são transportadas diretamente para a superfície para exocitose, sem necessidade de estímulo para secreção.

As vesículas e grânulos são envolvidos por uma membrana e contêm as moléculas secretadas sob uma forma concentrada (Figura 2.31). As vesículas de secreção que contêm enzimas digestivas (no caso do pâncreas exócrino) são chamadas grânulos de zimogênio.

CITOESQUELETO

O citoesqueleto é uma rede complexa de microtúbulos, filamentos de actina (microfilamentos) e filamentos intermediários, todos situados no citosol. Essas proteínas estruturais influem na forma das células e, junto com as proteínas motoras, possibilitam os movimentos de organelas e vesículas citoplasmáticas. O citoesqueleto é responsável também pela contração celular (na contração muscular) e pela movimentação da célula inteira, como, por exemplo, no movimento ameboide.

► Microtúbulos

Os microtúbulos são estruturas presentes no citoplasma com forma de túbulos de diâmetro externo de 24 nm e comprimento muito variável, podendo alcançar alguns micrômetros (Figuras 2.32 e 2.33). Além disso, formam os eixos de prolongamentos celulares

– cílios (Figura 2.34) e flagelos –, por cujo batimento são responsáveis.

A subunidade que constitui os microtúbulos é um heterodímero formado por moléculas das proteínas tubulina a e b, cada uma com 50 kDa e de composição muito semelhante (Figura 2.35). As subunidades de tubulina se polimerizam para formar microtúbulos, organizando-se em protofilamentos. Treze protofilamentos se unem para formar um microtúbulo (ver Figuras 2.35 e 2.36).

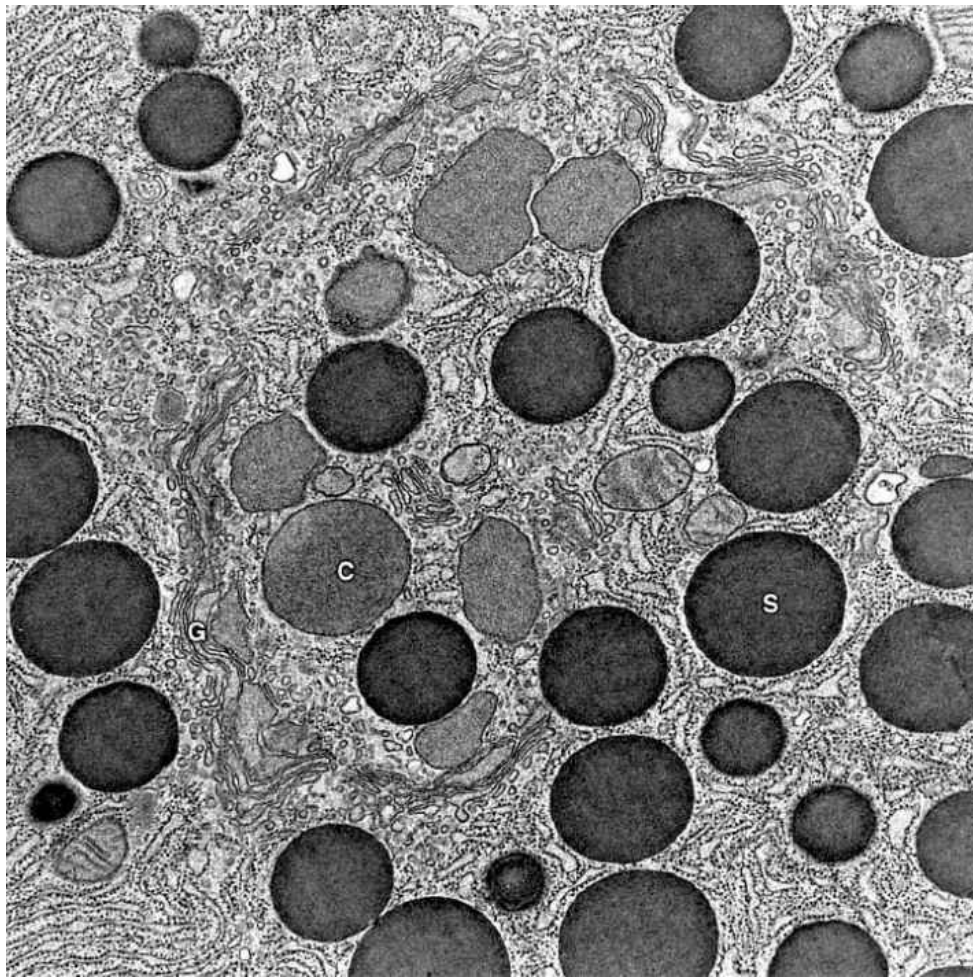



FIGURA 2.31 Eletromicrografia de uma célula acinosa do pâncreas. Observam-se numerosas vesículas ou grânulos de secreção (S), próximos a vesículas mais claras, os vacúolos de condensação (C), que são vesículas de secreção ainda imaturas. Nota-se também um corte do complexo de Golgi (G). (18.900×.)

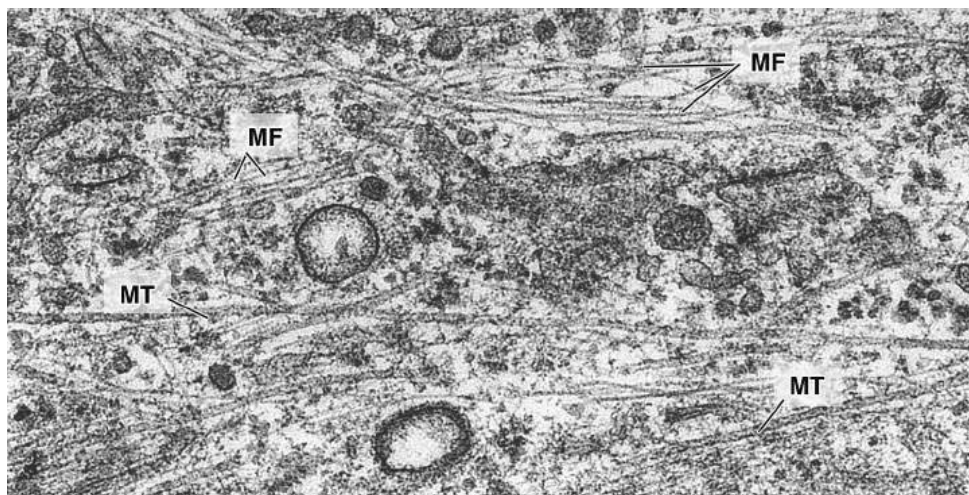



FIGURA 2.32 Microfilamentos (MF) e microtúbulos (MT) no citoplasma de um fibroblasto. (Eletromicrografia. 60.000×. Cortesia de E. Katchburian.)

A polimerização das tubulinas para formar microtúbulos é dirigida por estruturas celulares conhecidas como centros organizadores de microtúbulos ou MTOC (*microtubule organizing centers*). Essas estruturas incluem os centríolos, os corpúsculos basais dos cílios e flagelos e os centrômeros dos cromossomos. Os microtúbulos podem constantemente se desfazer e se refazer pelas duas extremidades. Em uma das extremidades, chamada extremidade mais (+), a polimerização é muito mais acentuada do que a despolimerização, e o microtúbulo cresce por essa extremidade. A outra extremidade, denominada menos (–), perde mais subunidades do que ganha e microtúbulos diminuem de comprimento. A polimerização das tubulinas depende da concentração de Ca^{2+} no citosol e sua estabilidade depende da participação das proteínas associadas aos microtúbulos ou MAP (*microtubule associated proteins*). A estabilidade dos microtúbulos varia com sua localização; por exemplo, os microtúbulos dos cílios

são estáveis, enquanto os microtúbulos do fuso mitótico têm curta duração.

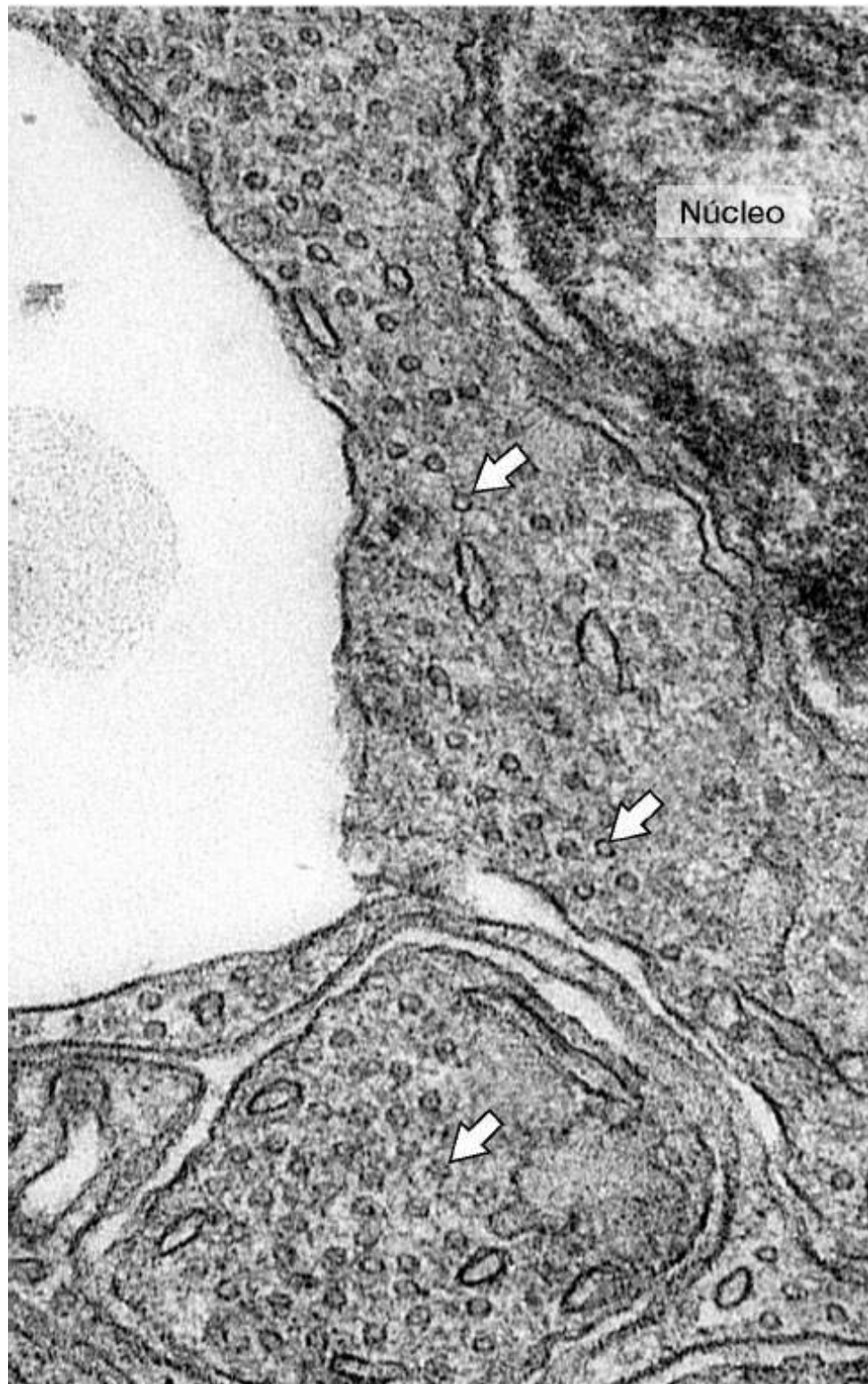



FIGURA 2.33 Grande quantidade de microtúbulos cortados transversalmente (*setas*) em células fotossensíveis da retina. (Eletromicrografia. 80.000×.)

FIGURA 2.34 Epitélio das vias respiratórias. A maioria das células desse epitélio apresenta cílios em suas extremidades apicais livres. N: núcleo. (Microscopia óptica. HE. Grande aumento.)

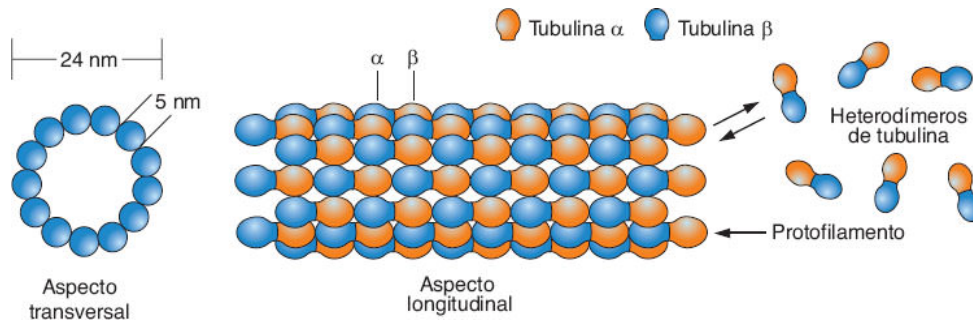



FIGURA 2.35 Organização molecular de um microtúbulo. Nessa estrutura polarizada, existe uma alternação das duas subunidades (a e b) da molécula de tubulina. As moléculas de tubulina se dispõem de modo a formar 13 protofilamentos, como pode ser visto no corte transversal mostrado *à esquerda*.

A colchicina é um alcaloide antimitótico que interrompe a mitose na metáfase. Isto se deve à ligação de colchicina à tubulina, e quando o complexo colchicina-tubulina se incorpora ao microtúbulo há um bloqueio de adição de tubulina na extremidade mais (+) do microtúbulo. Os microtúbulos mitóticos se desmontam porque a despolimerização continua na extremidade menos (–) e a tubulina perdida não é substituída. Outro alcaloide que interfere nos microtúbulos mitóticos é o taxol, que acelera a formação de microtúbulos, mas, ao mesmo tempo, os estabiliza. Toda a tubulina do citosol é utilizada para formar microtúbulos estáveis. Como os movimentos dos cromossomos na mitose dependem do dinamismo dos microtúbulos, a mitose é interrompida na metáfase. Outro alcaloide, a vimblastina, atua despolimerizando os microtúbulos e, em seguida, formando complexos paracristalinos com a tubulina.

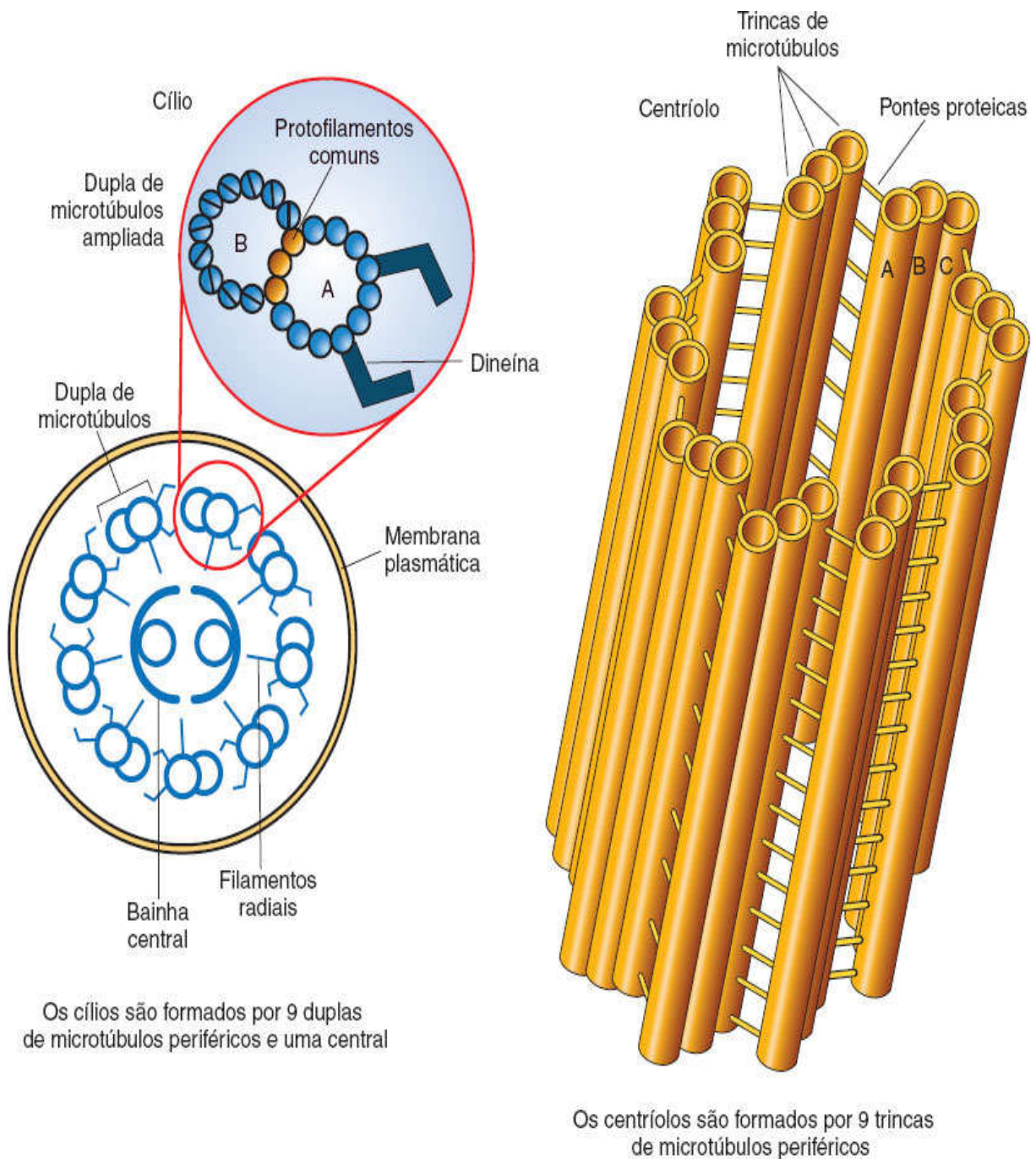



FIGURA 2.36 O eixo de um cílio (axonema, *à esquerda*) consiste em dois microtúbulos centrais circundados por 9 duplas de microtúbulos, chamados A e B. Os centríolos (*à direita*) consistem em 9 trincas de microtúbulos ligadas umas às outras. Em cada trinca, o microtúbulo A é completo e consiste em 13 subunidades, enquanto os microtúbulos B e C têm subunidades de tubulina em comum com os outros microtúbulos da trinca. Em condições normais, essas

organelas são encontradas em pares, arranjados de modo que um centríolo forme um ângulo reto com o outro.

HISTOLOGIA APLICADA

Os alcaloides antimitóticos são usados nos estudos de biologia celular e em quimioterapia. Por exemplo, colchicina é usada para interromper a mitose na metáfase com a finalidade de preparar cariótipos (ver Capítulo 3). Vimblastina, vincristina e paclitaxel são utilizados para dificultar a proliferação das células tumorais.

Essas células proliferam mais do que as células normais e, por isso, são mais sensíveis aos antimitóticos. Todavia, a quimioterapia tem inconvenientes, pois muitas células normais também proliferam ativamente, e os órgãos que dependem dessa proliferação são prejudicados, como é o caso das células formadoras de sangue na medula óssea e de células do revestimento do tubo digestivo.

Os microtúbulos são rígidos e desempenham papel significativo no desenvolvimento e na manutenção da forma das células. Os processos experimentais que desorganizam os microtúbulos determinam a perda da forma quando a célula tem prolongamentos, porém não afetam as células esféricas.

Os microtúbulos são as estruturas responsáveis por permitir movimentos intracelulares de organelas e vesículas, além dos movimentos flagelares e ciliares. Esses movimentos guiados e dependentes dos microtúbulos são impulsionados por proteínas

motoras como, por exemplo, a cinesina e a dineína, que utilizam energia de ATP.

Organelas constituídas por microtúbulos

Os microtúbulos estão presentes em várias organelas citoplasmáticas complexas, como os corpúsculos basais, centríolos, cílios e flagelos.

Os centríolos são estruturas cilíndricas (0,15 mm de diâmetro e 0,3 a 0,5 mm de comprimento), compostos principalmente por microtúbulos curtos e altamente organizados. Cada centríolo é composto de nove conjuntos de três microtúbulos (ver Figura 2.36). As células que não estão em divisão têm um único par de centríolos. Em cada par os centríolos dispõem-se em ângulo reto, um em relação ao outro. Na fase S do ciclo celular (ver Capítulo 3), precedendo a mitose, cada centríolo se duplica, formando-se assim dois pares. Durante a mitose, cada par se movimenta para cada polo da célula e se torna um centro de organização do fuso mitótico.

Nas células que não estão em divisão, os pares de centríolos localizam-se próximo ao núcleo e ao complexo de Golgi. O par de centríolos mais o material granular localizado em volta dele constitui o citocentro ou centrossomo.

Os cílios e flagelos são prolongamentos celulares móveis, revestidos por membrana plasmática, cujo eixo – axonema – é formado por microtúbulos. As células ciliadas têm grande número de cílios com o comprimento de 2 a 10 mm. Cada célula flagelada tem apenas um flagelo, com o comprimento de 100 a 200 mm. Os cílios e flagelos têm o diâmetro de 0,3 a 0,5 mm e apresentam estrutura muito semelhante. No organismo dos mamíferos, muitas

células epiteliais são ciliadas, mas os flagelos são encontrados apenas nos espermatozoides.

O eixo dos cílios e flagelos é constituído por nove pares de microtúbulos e no centro há dois microtúbulos isolados, todos dispostos longitudinalmente nos cílios e flagelos (ver Figuras 2.36 e 4.11). Os microtúbulos de cada par são denominados A e B (ver Figura 2.36). Em cada par, o microtúbulo A é completo e consiste em 13 protofilamentos, enquanto o microtúbulo B tem dois ou três protofilamentos que pertencem também ao microtúbulo A (ver Figura 2.36). Os microtúbulos A estão associados à molécula de dineína, que participa das estruturas denominadas braços de dineína. Quando ativados, os braços de dineína ligam-se ao microtúbulo B do par adjacente e promovem o deslizamento dos pares de túbulos um em relação ao outro, resultando em sua flexão (o batimento), processo que depende de ATP para fornecer energia.

Na base de cada cílio ou flagelo, existe um corpúsculo basal, que é semelhante a um centríolo, exceto em sua extremidade mais profunda no citoplasma, que tem uma complexa organização central comparada com uma roda de carroça quando o centríolo é observado em corte transversal. Na extremidade apical do corpúsculo basal, as nove trincas de microtúbulos convergem para as nove duplas encontradas nos axonemas dos cílios e flagelos.

HISTOLOGIA APLICADA

Foram descritas diversas mutações que afetam as proteínas dos cílios e flagelos. Algumas causam a síndrome dos cílios imóveis, o que leva à infertilidade masculina (devido à imobilidade do flagelo dos espermatozoides) e a infecções

crônicas das vias respiratórias, como sinusite, tanto no homem como na mulher (devido à ausência da atividade limpadora dos cílios das vias respiratórias).

Filamentos de actina (microfilamentos)

A actina filamentosa, chamada actina F, é encontrada como filamentos finos (5 a 7 nm de diâmetro) compostos de subunidades globulares de actina globular – actina G – organizadas em uma hélice de dois filamentos (Figura 2.37). Estudos estruturais e bioquímicos mostraram que existem diversos tipos de actina (p. ex., alfa, beta, gama), proteína que é encontrada no citoplasma de todas as células.

Os filamentos de actina podem organizar-se de diversas maneiras:

- Na maioria das células, os feixes de filamentos de actina constituem redes no citoplasma e, além disso, formam uma delgada camada na superfície, logo abaixo da membrana plasmática, denominada córtex celular. A actina do córtex celular participa de diversas atividades, como endocitose, exocitose e migração das células
- No músculo estriado, eles se associam a filamentos grossos de miosina de 16 nm de diâmetro
- Há filamentos de actina associados a organelas, vesículas e grânulos citoplasmáticos. A interação desses filamentos com miosina resulta em movimento dessas organelas e vesículas no citoplasma

- No final da divisão celular, microfilamentos de actina associados à miosina formam uma cinta na periferia do citoplasma, cuja constrição resulta na divisão das células mitóticas em duas células-filhas.

Enquanto os filamentos de actina nas células musculares são estruturalmente estáveis, os das células não musculares se dissociam e se reorganizam com grande facilidade, de maneira semelhante ao que ocorre com os microtúbulos (ver Figura 2.37). A polimerização dos filamentos de actina é influenciada por pequenas variações no teor de Ca^{2+} e monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). As células contêm também muitas proteínas que são capazes de associação com a actina e participam da regulação da polimerização e agregação lateral dos microfilamentos para formar feixes. Há proteínas (*capping proteins*) que bloqueiam as extremidades dos filamentos de modo a manter seu comprimento estável.

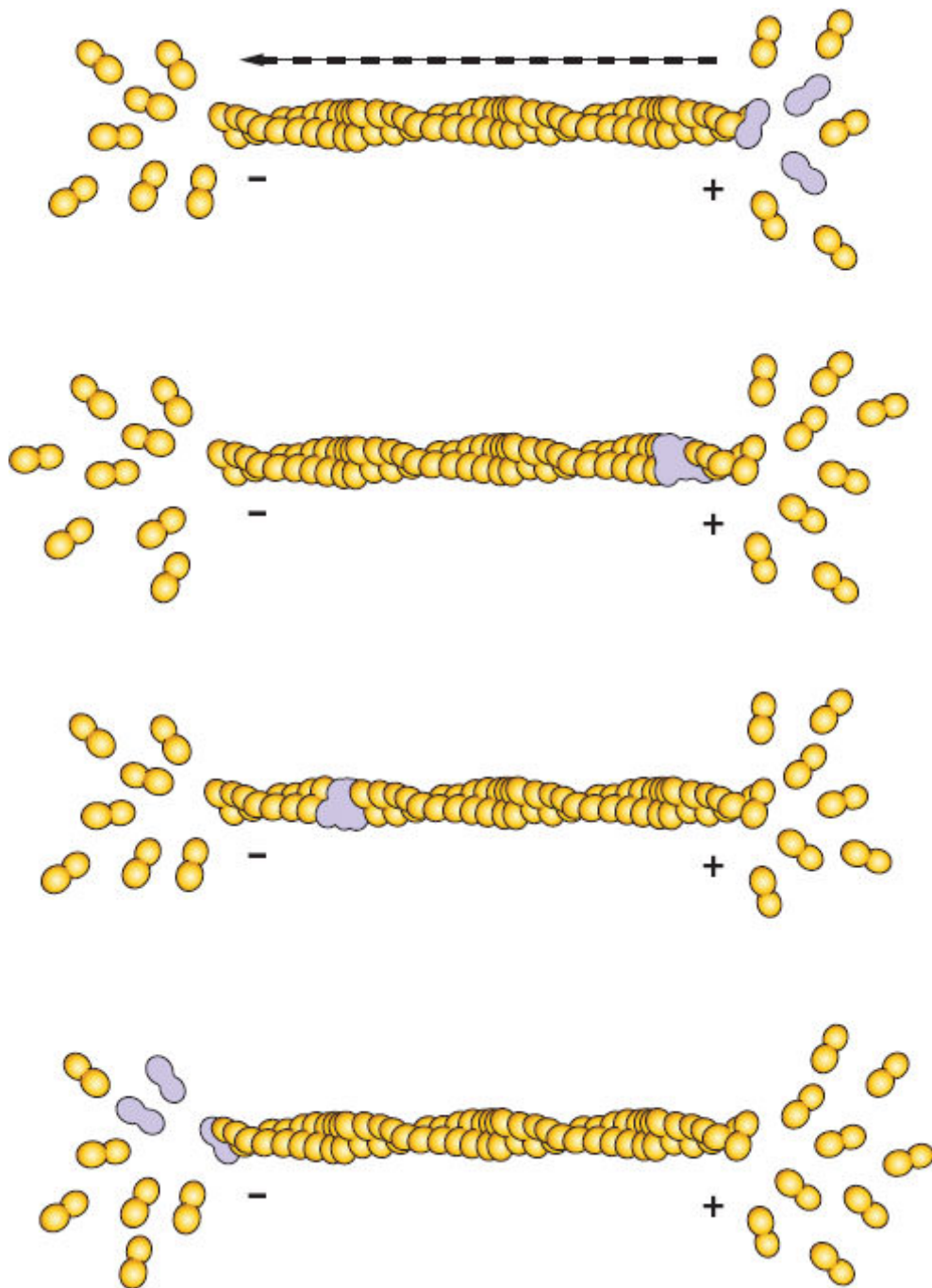



FIGURA 2.37 Filamento de actina do citosol. Os dímeros de actina são adicionados na extremidade mais (+) do filamento, enquanto na extremidade menos (–) predomina a remoção dos dímeros. Assim, o filamento pode crescer ou diminuir de tamanho, de acordo com as necessidades da célula. De acordo com a sua função na célula, o tamanho dos filamentos pode ser mantido estável por meio de *capping proteins* – é o que acontece com os filamentos de actina dos músculos estriados.

► Filamentos intermediários

As células contêm filamentos com diâmetro de aproximadamente 10 nm, os filamentos intermediários (Figura 2.38). Esses filamentos são constituídos por diferentes proteínas:

- Queratinas: são codificadas por uma família de genes e têm diferenças químicas. As queratinas ácidas são encontradas principalmente nas células dos tecidos epiteliais e as queratinas básicas, em estruturas derivadas de epitélios, como as unhas e os cornos
- Vimentina: proteína que constitui, principalmente, os filamentos intermediários das células originadas do mesênquima (um tecido embrionário). A vimentina é uma proteína única com 56 a 58 kDa que pode copolimerizar com desmina e com a proteína fibrilar ácida da glia para formar filamentos intermediários mistos
- Desmina: encontrada nos filamentos intermediários do tecido muscular liso e nos discos Z dos músculos esquelético e cardíaco
- Proteína fibrilar ácida da glia ou GFAP (*glial fibrillary acidic protein*): característica dos filamentos intermediários dos astrócitos (ver Capítulo 9)
- Proteínas dos neurofilamentos encontradas nos filamentos intermediários das células nervosas
- Laminas são proteínas que formam uma rede de suporte estrutural abaixo da membrana interna do envelope nuclear
- Nestina forma filamentos intermediários em prolongamentos neurais.

HISTOLOGIA APLICADA

Os filamentos intermediários detectados por métodos imunocitoquímicos em biopsias de tecidos cancerosos podem indicar o tecido de origem do tumor, uma informação útil para orientar o diagnóstico e o tratamento.

FIGURA 2.38 Filamentos intermediários (*asteriscos*) observados por microscopia eletrônica de transmissão em células epiteliais da epiderme. Na figura há partes de duas células (1 e 2), cujos filamentos intermediários estão organizados em feixes que se ancoram em desmossomos (*setas*).

PROTEASSOMOS

Os proteassomos são pequenas organelas situadas no citosol, não envolvidas por membrana. São complexos de diversas proteases que digerem proteínas assinaladas para destruição pela sua união com a molécula ubiquitina. A degradação de proteínas é necessária para remover excessos de enzimas e outras proteínas, quando elas, após exercerem suas funções normais, tornam-se inúteis para a célula. Os proteassomos também destroem moléculas proteicas que se formam com defeitos estruturais, proteínas que não se dispuseram espacialmente de maneira correta e proteínas codificadas por vírus, que seriam usadas para produzir novos vírus. A atividade dos proteassomos se faz sobre moléculas proteicas individualizadas, enquanto os lisossomos atuam sobre material introduzido em quantidade na célula, e sobre organelas.

O proteassomo tem a forma de um barril constituído por quatro anéis sobrepostos. Cada extremidade do barril tem uma partícula reguladora, como se fosse uma tampa. Essa partícula reguladora tem ATPase e reconhece as proteínas ligadas à ubiquitina, uma proteína pequena (76 aminoácidos) altamente conservada durante a evolução – sua estrutura é praticamente a mesma, desde as bactérias até a espécie humana. A molécula de ubiquitina marca as proteínas para destruição da seguinte maneira: uma molécula de ubiquitina se liga a um resíduo de lisina da proteína a ser degradada, e outras moléculas de ubiquitina se prendem à primeira, formando-se um complexo que é reconhecido pela partícula reguladora; a molécula proteica é desenrolada pela ATPase, usando energia de ATP, e introduzida no proteassomo, no qual é quebrada em peptídios com cerca de oito aminoácidos cada um. Esses peptídios são devolvidos ao citosol. As moléculas de ubiquitina que participaram do processo são liberadas pelas partículas reguladoras, para serem usadas novamente.

Os peptídios com oito aminoácidos podem ser degradados por enzimas do citosol ou podem ter outros destinos; por exemplo, em algumas células eles participam da resposta imune e são expostos na superfície da célula para serem reconhecidos por linfócitos T (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*).

DEPÓSITOS CITOPLASMÁTICOS

Em geral o citoplasma contém depósitos transitórios, constituídos de reserva de nutrientes ou outras substâncias. Gotículas de lipídios, principal reserva energética e substrato para síntese de novas moléculas, são frequentes (Figura 2.39) e muito abundantes nas células do tecido adiposo, nas células da camada cortical da glândula adrenal e nas células do fígado. Depósitos de hidratos de carbono, sob a forma de grânulos de glicogênio, outra reserva energética, também são frequentes na maioria das células. Nas micrografias eletrônicas, o glicogênio se apresenta como aglomerados de partículas pequenas e elétron-densas (ver Figura 2.30). Depósitos de pigmentos também são encontrados no citoplasma: alguns como a melanina, sintetizados pela própria célula, e outros como o caroteno, ingeridos com os alimentos. A melanina é um pigmento abundante na epiderme e na camada pigmentar da retina, sob a forma de grânulos envolvidos por membrana.

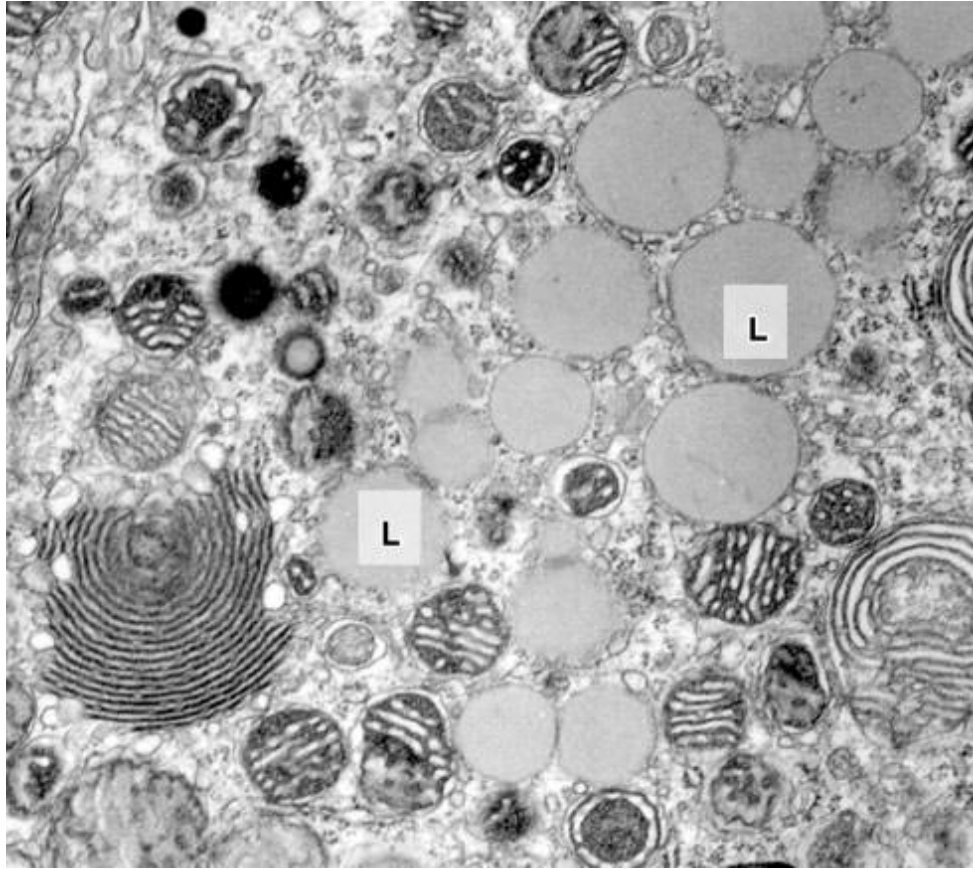



FIGURA 2.39 Gotículas de lipídios (L) observadas por microscopia eletrônica de transmissão em células da glândula adrenal. (19.000×.)

Lipofuscina é um pigmento pardo-marrom cuja quantidade aumenta com a idade em muitos tipos de células. Sua constituição química é complexa e pouco conhecida. Admite-se que os grânulos de lipofuscina se formem a partir de substâncias que não foram digeridas pelos lisossomos. São encontrados principalmente em células que não se renovam, como os neurônios e as do músculo cardíaco.

BIBLIOGRAFIA

Afzelius BA, Eliasson R. Flagellar mutants in man: on the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome. J Ultrastruct Res. 1979; 69:43-52.

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Molecular biology of the cell. 6. ed. New York: Garland Science; 2014.

Becker WM, Kleinsmith LJ, Hardin J. The world of the cell. 4. ed. San Francisco: Benjamin-Cummings; 2000.

Brinkley BR. Microtubule organizing centers. Annu Rev Cell Biol. 1985; 1:145-72.

Contreras L, Drago I, Zampese E et al. Mitochondria: the calcium connection. Biochim Biophys Acta. 2010; 1797:607-18.

Krstić RV. Ultrastructure of the mammalian cell. Berlin; New York: Springer-Verlag; 1979.

Linder ME, Gilman AG. G proteins. Sci Am. 1992; 267:56-61.

Lodish H, Kaiser CA, Bretscher A et al. Molecular cell biology. 7. ed. New York: W. H. Freeman; 2013.

Mitchison TJ, Cramer LP. Actin-based cell motility and cell locomotion. Cell. 1996; 84:371-9.

Rothman JE. The compartmental organization of the Golgi apparatus. Sci Am. 1985; 253:74-89.

Williams GS, Boyman L, Chikando AC et al. Mitochondrial calcium uptake. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110:10479-86.

Questões múltipla escolha

1) Assinale a alternativa incorreta:

a) As células podem ser de dois tipos basicamente: procariontes e eucariontes

b) Durante a diferenciação ocorre uma sequência de modificações que transformam a célula indiferenciada em uma célula especializada

c) A diferenciação celular refere-se a um processo em que as células se dividem indefinidamente durante o desenvolvimento embrionário

d) Células indiferenciadas ou incompletamente diferenciadas são denominadas células-tronco

e) Quando cultivadas *in vitro* e tratadas, as células-tronco podem se diferenciar em tipos celulares especializados

2) São componentes da membrana plasmática:

a) Fosfolipídios, glicolipídios, colesterol e proteínas

b) Fosfolipídios, colesterol, proteínas e água

c) Colesterol, glicolipídios, glicoproteínas e água

d) Fosfolipídios, ácidos graxos, proteínas e água

3) A única alternativa incorreta sobre a membrana plasmática é:

a) Os grupamentos hidrofóbicos dos fosfolipídios estão voltados para dentro da membrana, enquanto os hidrofílicos estão voltados para fora

b) A assimetria é determinada pela distribuição diferencial de glicolipídios e proteínas

c) As proteínas presentes são divididas em integrais e periféricas, e todas podem se deslocar

d) O glicocálice é composto por glicoproteínas, glicolipídios, glicose e proteoglicanos

e) O glicocálice pode ser reconhecido à microscopia eletrônica

4) Sobre a entrada de moléculas e partículas na célula é correto que:

a) Há três variedades de endocitose: pinocitose, exocitose e endocitose mediada por receptores

b) Há três variedades de endocitose: pinocitose, endocitose mediada por receptores e fagocitose

c) Durante a pinocitose os receptores de membrana “reconhecem” as partículas a serem internalizadas

d) Durante a pinocitose as atividades do citoesqueleto juntamente com a membrana possibilitam a internalização de substâncias

e) Durante a pinocitose a membrana se projeta para englobar partículas grandes

5) Qual alternativa é incorreta?

a) Receptores são moléculas presentes na superfície da célula que reconhecem e se ligam a outras (ligantes) que chegam à célula

b) Existem receptores localizados em áreas da membrana que são cobertas na face citoplasmática por proteínas como a clatrina

c) Com a internalização formam-se as vesículas cobertas que se fundem com os endossomos

d) Após a fusão, as moléculas de clatrina se soltam e são recicladas para a membrana celular

e) O ligante endocitado segue em um único caminho

6) Assinale a alternativa na qual a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) A sinalização celular pode ocorrer de três formas, porque depende do estado funcional da célula

b) A sinalização pode ser endócrina, parácrina e autócrina, porque depende do tipo de receptor exposto na membrana

c) A sinalização pode ser endócrina e parácrina, porque depende da distância da célula-alvo

d) A sinalização sináptica só ocorre no tecido nervoso, porque os neurotransmissores agem sobre as junções

e) Moléculas hidrofóbicas agem sobre receptores intracelulares, porque são internalizadas em vesículas pequenas

7) Sobre as mitocôndrias é correto dizer que:

a) São organelas que transformam energia na célula

b) Podem ter até 10 m de comprimento e são formadas por duas membranas

c) A membrana externa se projeta e forma as cristas mitocondriais

d) A acetilcoenzima A produzida no citoplasma entra na mitocôndria e dá início ao ciclo do ácido cítrico

e) As unidades transportadoras de elétrons localizam-se no espaço intermembranoso

8) Qual a alternativa errada?

a) Os ribossomos são organelas pequenas formadas por duas subunidades

b) Os ribossomos são compostos por proteínas e RNA

c) Polirribossomos são conjuntos de ribossomos unidos pela subunidade maior

d) Proteínas sintetizadas nos polirribossomos podem ser destinadas ao citosol

e) Os ribossomos podem se associar à membrana do retículo e a proteína em síntese será segregada para dentro desse compartimento

9) Assinale a alternativa correta:

a) O retículo endoplasmático granuloso (REG) é uma rede de canais e sáculos, constituídos por uma membrana descontínua, de modo que cada unidade tem um envoltório

b) As funções do REG incluem: segregação das proteínas para exportação ou uso intracelular; glicosilação inicial de glicoproteínas; síntese de fosfolipídios e proteínas de membrana

c) Para que ocorra exportação de uma proteína, o mRNA apresenta uma sequência sinal que desliga os polirribossomos do REG

d) O retículo liso não tem ribossomos na membrana, e sua função principal é sintetizar proteínas citoplasmáticas

e) Uma glicoproteína de exportação passa pelo REG e depois pelo complexo de Golgi, onde a molécula é simplesmente empacotada para secreção

10) Quais alternativas estão incorretas?

a) O REG e o complexo de Golgi produzem as enzimas encontradas nos lisossomos

b) Os lisossomos são organelas que têm função de digestão intracitoplasmática, enquanto os proteassomos têm função de degradar proteínas ubiquitinadas

c) As enzimas lisossomais têm atividade em pH 5,0, o que faz com que elas sejam inativas no citoplasma, cujo pH é 7,2

d) Lisossomos primários e secundários representam estágios de envelhecimento da organela

e) Peroxissomos são organelas que contêm enzimas que oxidam substâncias orgânicas e produzem muito ATP

11) Sobre o citoesqueleto é verdadeiro que:

a) É constituído por microtúbulos, microfilamentos e filamentos intermediários

b) As proteínas têm função de adesão

c) Os microtúbulos são compostos por tubulina alfa e beta

d) Os microfilamentos são de dois tipos: filamentos de actina e miosina

e) Os filamentos intermediários são formados por um único tipo de proteína

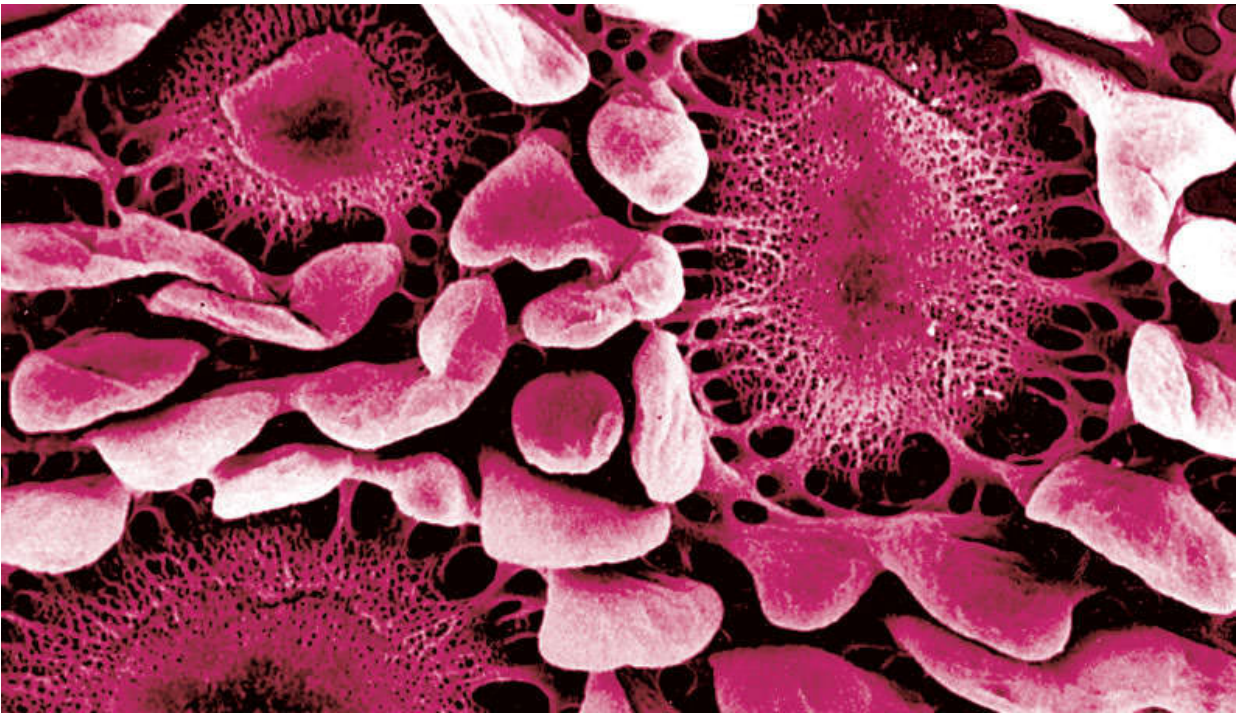
12) Sobre os componentes do citoesqueleto não podemos dizer que:

a) Os microtúbulos formam também centríolos, os corpúsculos basais dos cílios e flagelos, e os centrômeros dos cromossomos

b) A polimerização/despolimerização permite que o microtúbulo cresça nas duas extremidades

c) Os microfilamentos de actina constituem o córtex celular, interagem com a miosina, e se associam a organelas

d) Os microfilamentos de actina são sempre estáveis

e) Os filamentos intermediários, de modo geral, podem ser usados para identificar o tecido

3 NÚCLEO CELULAR

NÚCLEO CELULAR E SEUS PRINCIPAIS COMPONENTES

O núcleo é o centro de controle de todas as atividades celulares, porque contém, nos cromossomos, todo o genoma (ácido desoxirribonucleico [DNA]) da célula, exceto apenas o pequeno genoma das mitocôndrias. Chama-se genoma o conjunto da informação genética codificada no DNA.

Além de conter a maquinaria molecular para duplicar seu DNA, o núcleo é responsável pela síntese e pelo processamento de todos os tipos de ácido ribonucleico (RNA) (rRNA, mRNA, tRNA e miRNA), que são exportados para o citoplasma. Todavia, o núcleo

não sintetiza proteínas, dependendo das que são produzidas no citoplasma e transferidas para o núcleo.

A forma do núcleo é variável e característica de cada tipo celular; porém, geralmente apresenta-se como uma estrutura arredondada ou alongada, com 5 a 10 µm, que se cora pelos corantes básicos e pela hematoxilina. Em geral, cada célula tem apenas um núcleo, localizado no seu centro (Figura 3.1), mas há células multinucleadas. Os principais componentes do núcleo são o envoltório nuclear, a cromatina, o nucléolo, a matriz nuclear e o nucleoplasma (ver Figuras 3.1 e 3.2).

► Envoltório nuclear

O conteúdo intranuclear é separado do citoplasma pelo envoltório nuclear; porém, o que se vê ao microscópio óptico como envoltório nuclear é principalmente a camada de cromatina que o reveste internamente (ver Figuras 3.2 e 3.3). O microscópio eletrônico mostrou que o envoltório nuclear é constituído por duas membranas separadas por um espaço de 40 a 70 nm, a cisterna perinuclear (ver Figuras 3.2 e 3.3).

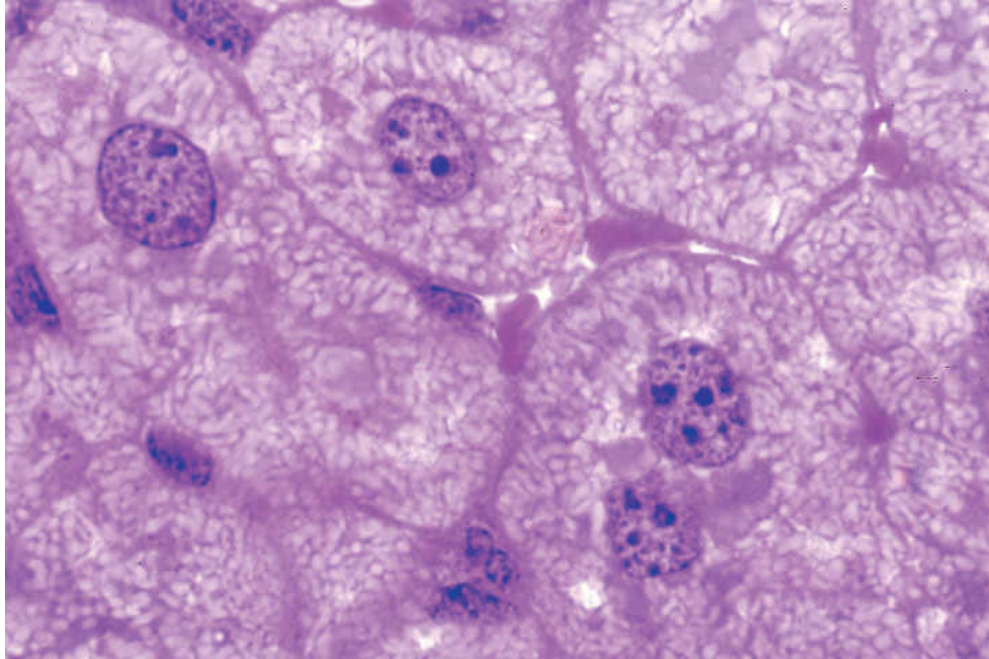



FIGURA 3.1 Células do fígado (hepatócitos). Os núcleos estão bem corados e visíveis. O envelope nuclear torna-se visível em razão da condensação de cromatina na sua face interna; porém, isolado, ele não é visível ao microscópio óptico. Muitos núcleos mostram seus nucléolos. Um hepatócito tem dois núcleos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

A membrana nuclear externa contém polirribossomos presos à sua superfície citoplasmática e é contínua com o retículo endoplasmático granuloso.

O envoltório nuclear apresenta poros, e cada um é organizado por uma estrutura denominada complexo do poro (Figuras 3.4 a 3.7), cuja função é o transporte seletivo de moléculas para fora e para dentro do núcleo. No poro, as duas membranas que constituem o envoltório nuclear são contínuas. O envoltório nuclear é impermeável a íons e moléculas, de modo que o trânsito

entre o núcleo e o citoplasma seja feito pela estrutura do complexo do poro.

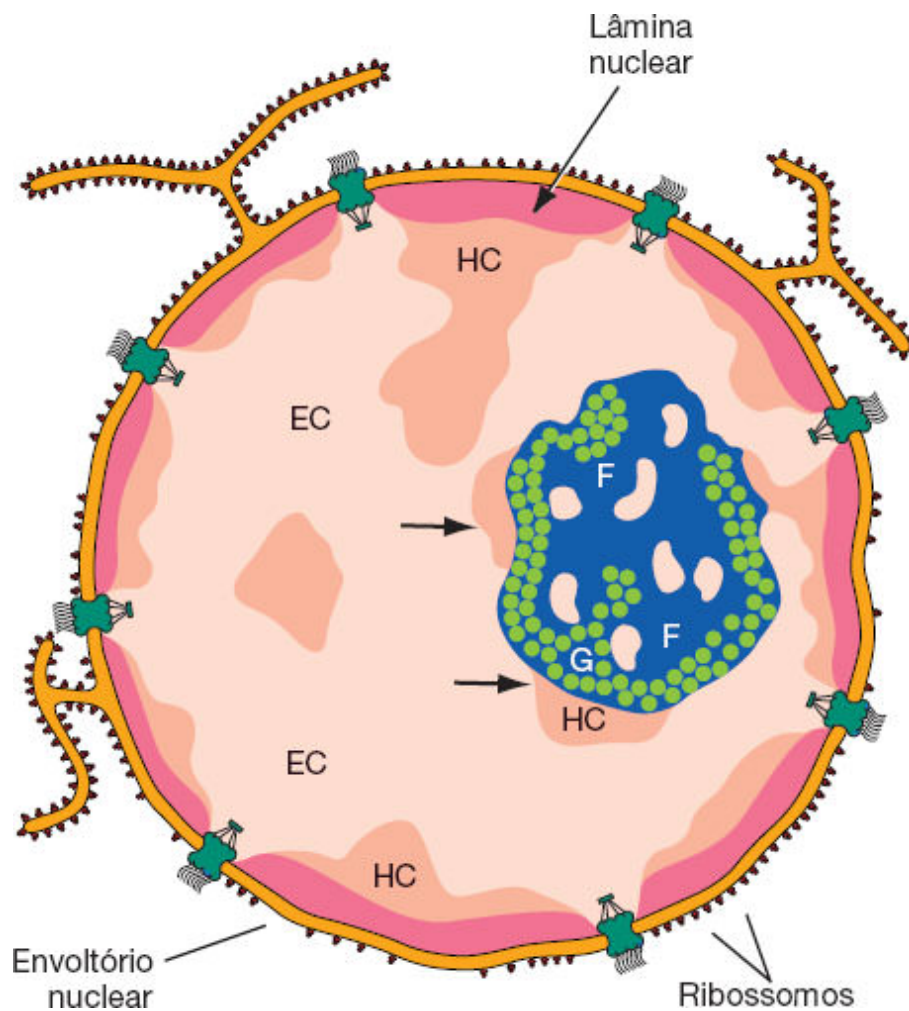



FIGURA 3.2 Estrutura do núcleo. O envoltório nuclear é contínuo com o retículo endoplasmático. As partes fibrilar (F) e granular (G) do nucléolo podem ser vistas. A parte de heterocromatina (HC) que circunda o nucléolo constitui a cromatina associada ao nucléolo. Aparecem porções de eucromatina (EC) (*setas*) espalhadas no interior do nucléolo.

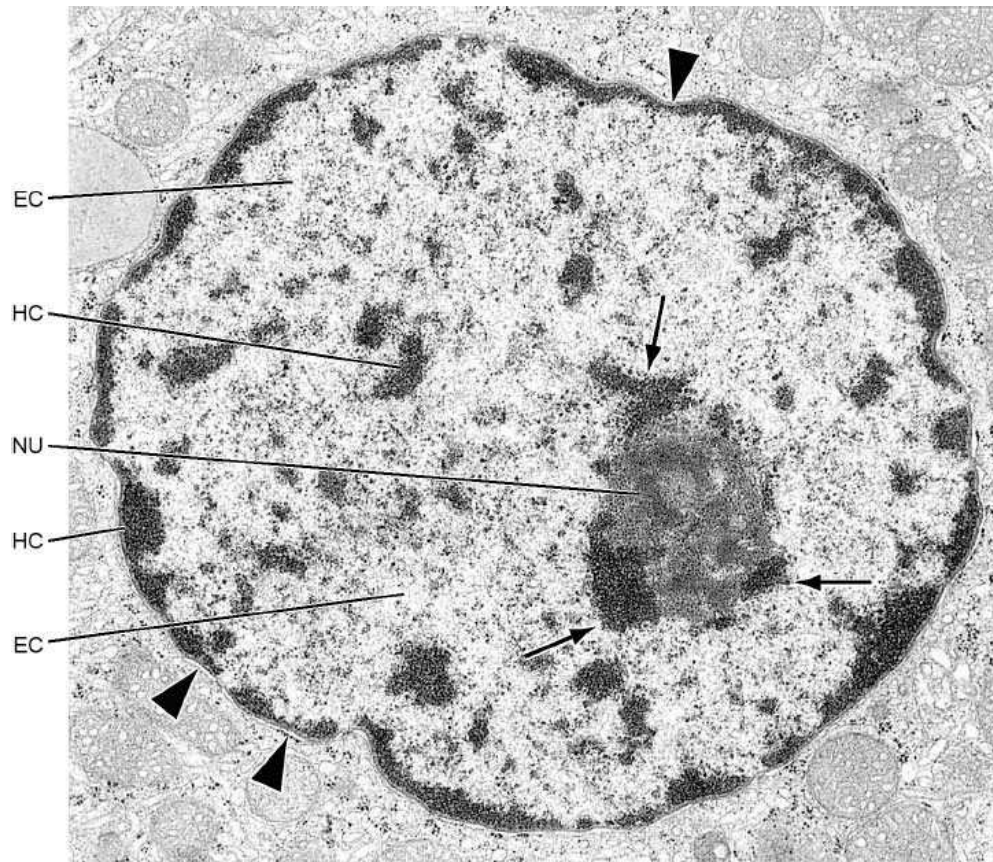



FIGURA 3.3 Micrografia eletrônica de um núcleo. As *setas* apontam para o nucléolo (NU), e as *pontas de seta* indicam a cisterna perinuclear. HC: heterocromatina; EC: eucromatina. (26.000×. Cortesia de J. James.)

O complexo do poro é uma estrutura cilíndrica, constituída por mais de 100 proteínas, de contorno octogonal, que provoca saliência no interior e na face citoplasmática do núcleo (ver Figura 3.5). Apresenta diâmetro externo de aproximadamente 120 nm e um canal central com 9 nm. Íons, moléculas solúveis em água e medindo até 9 nm passam livremente pelo complexo do poro nuclear, por difusão passiva. Em contrapartida, moléculas e complexos moleculares com mais de 9 nm são transferidos por transporte ativo, um processo mediado por receptores, que requer

energia derivada da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) e se realiza em duas etapas. Na primeira, proteínas com um ou mais sinais de destinação nuclear ou NSL (*nuclear signal location*) ligam-se a proteínas específicas do citosol, formando um complexo que adere temporariamente à periferia do poro nuclear, sem gasto de energia. Na segunda etapa, as moléculas proteicas com um ou mais NSLs são transportadas para o interior do núcleo, usando a energia de ATP, e a proteína citosólica permanece no citoplasma. Provavelmente, parte da energia do ATP é gasta para dilatar o canal do poro, durante a passagem de molécula ou complexo molecular com mais de 9 nm.

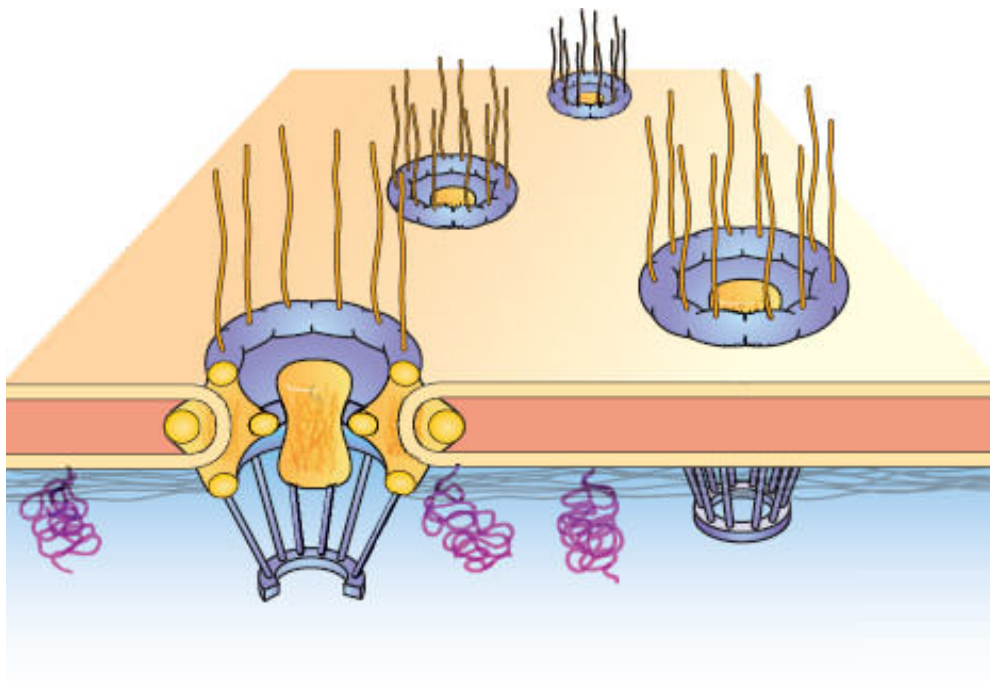



FIGURA 3.4 Esquema do modelo dos poros nucleares mostrando que a parte intranuclear forma um anel contínuo.

PARA SABER MAIS

Lâmina nuclear

Em íntima associação com a face interna do envoltório nuclear, exceto na altura dos poros nucleares, encontra-se uma estrutura constituída por uma rede de moléculas proteicas fibrosas, a lâmina nuclear, que estabiliza o envelope nuclear e apoia os cromossomos interfásicos (ver Figuras 3.3 a 3.5). Durante a interfase, segmentos de cromatina prendem-se à lâmina nuclear, mostrando que os cromossomos interfásicos não estão dispostos ao acaso, mas têm localização precisa dentro do núcleo. A lâmina nuclear é constituída pelas proteínas estruturais, laminas A, B e C, muito semelhantes às proteínas dos filamentos intermediários do citoplasma (ver Capítulo 2, *Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma*).

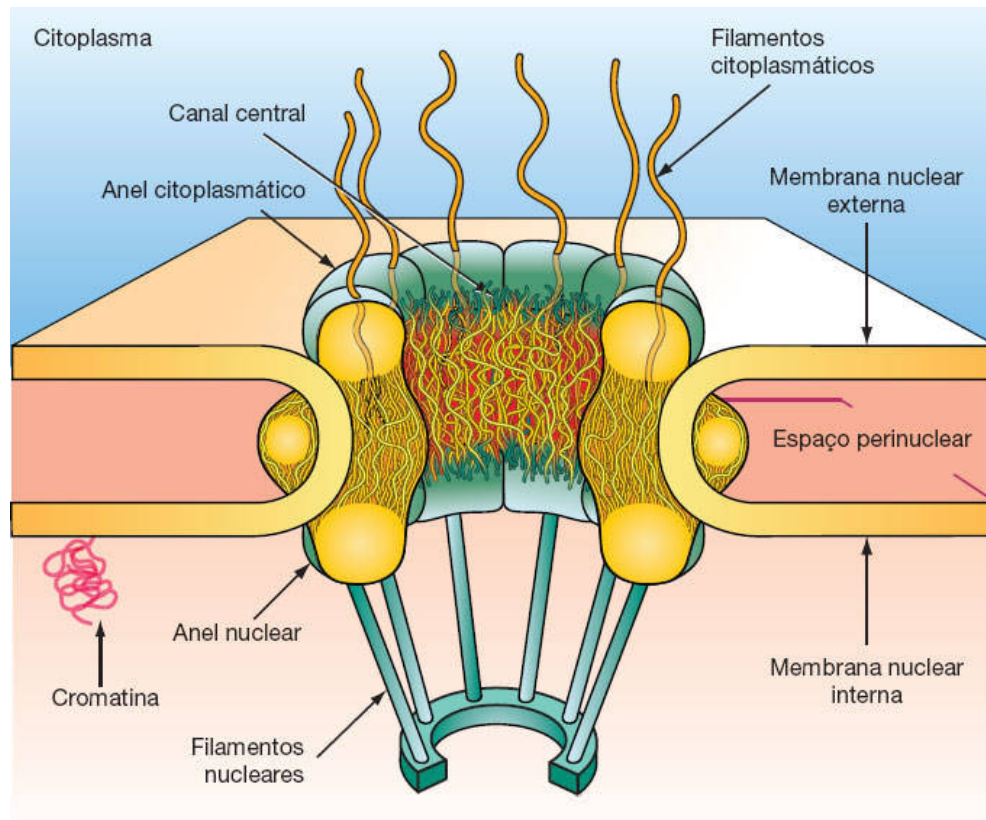



FIGURA 3.5 Esquema apresentando a localização da lâmina ou membrana nuclear e a cromatina presa a ela; mostra também um poro nuclear, constituído por dois anéis proteicos, um no lado intranuclear e o outro no lado citoplasmático do envelope nuclear.

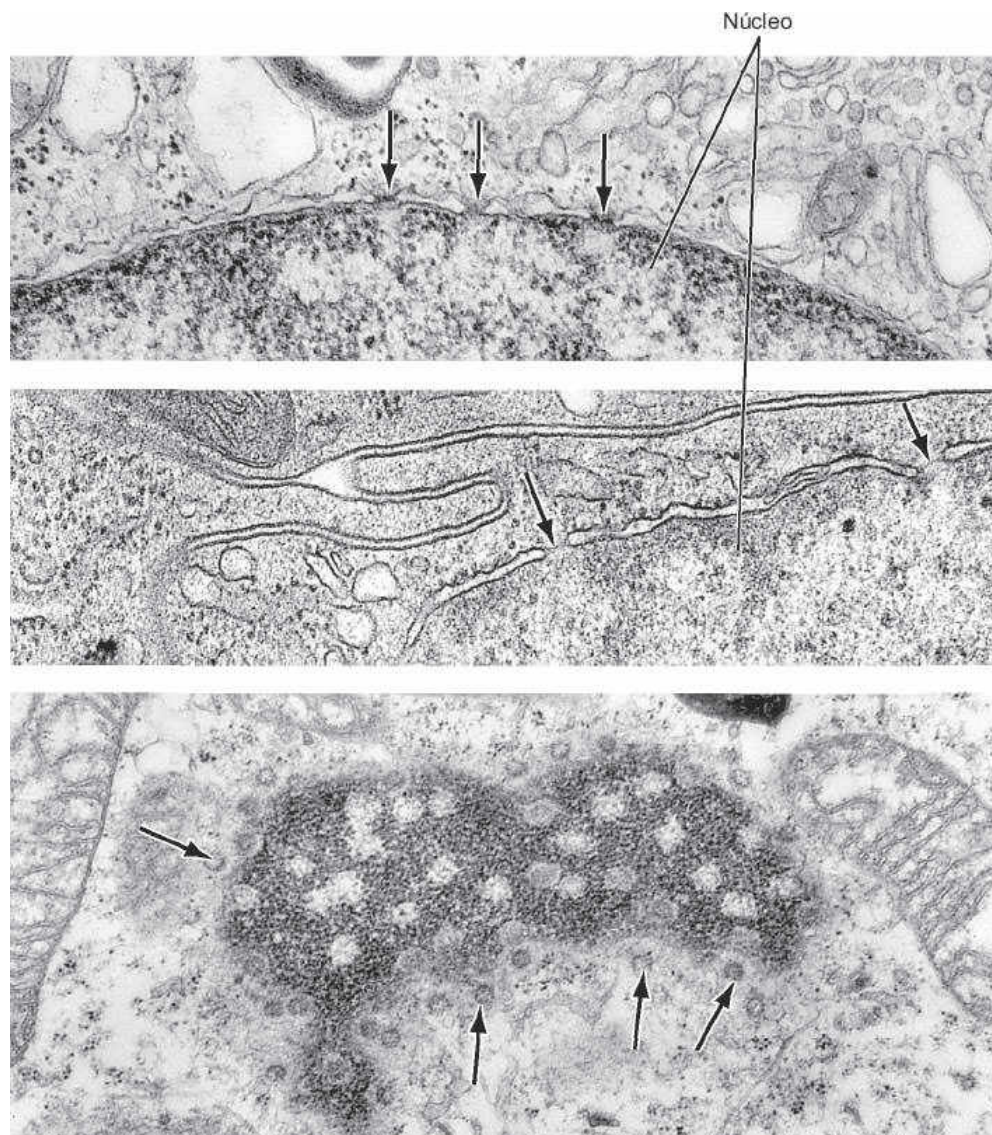



FIGURA 3.6 Micrografias eletrônicas que mostram envoltórios nucleares compostos de duas membranas e poros nucleares (*setas*). As duas figuras superiores são cortes transversais. Observe que os poros são fechados por diafragmas, que aparecem como estruturas arredondadas na micrografia inferior (*setas*). Esses diafragmas apresentam permeabilidade seletiva, deixando passar apenas determinadas substâncias. A cromatina, que geralmente aparece condensada abaixo do envoltório nuclear, não existe na região do poro. (80.000×.)

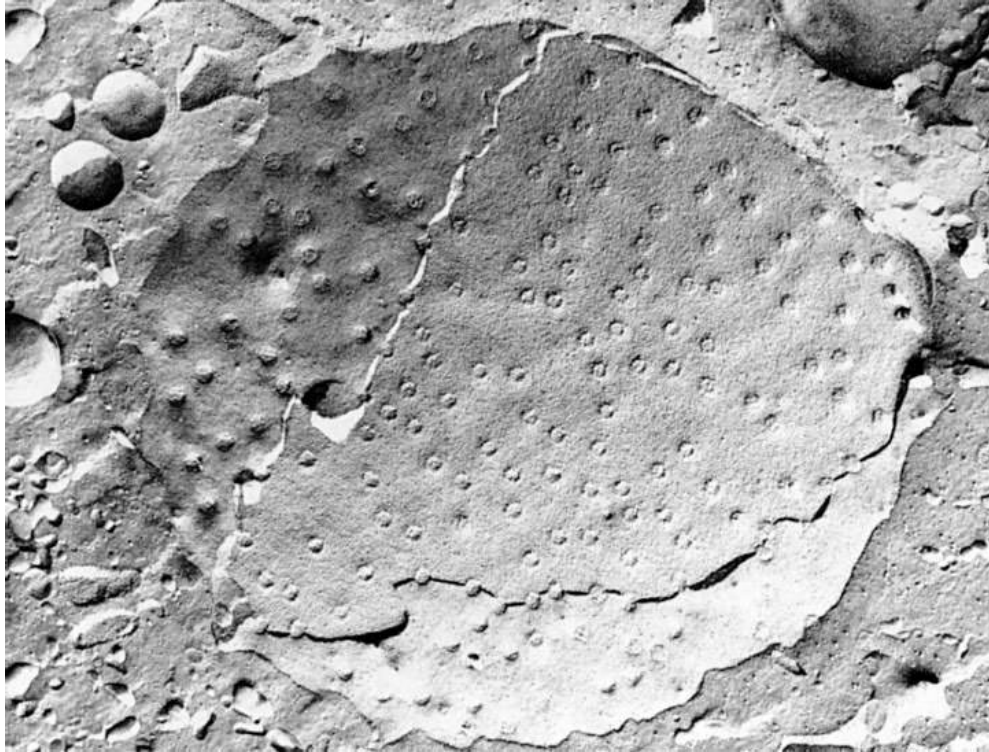



FIGURA 3.7 Eletromicrografia de material preparado pelo método de criofratura. Observe as duas membranas do envoltório nuclear e os poros. (Cortesia de P. Pinto da Silva.)

Cromatina

Podem ser identificados dois tipos de cromatina (ver Figuras 3.2 e 3.3). A heterocromatina é elétron-densa, aparece como grânulos grosseiros e é bem visível ao microscópio de luz. A heterocromatina é inativa porque nela a hélice dupla de DNA está muito compactada, o que impede a transcrição dos genes. A eucromatina aparece granulosa e clara, entre os grumos de heterocromatina. Na eucromatina, o filamento de DNA não está condensado e tem condições de transcrever os genes. Portanto, eucromatina significa cromatina ativa, sendo mais abundante nas

células que estão produzindo muita proteína. As variações nas proporções de heterocromatina e eucromatina são responsáveis pelo aspecto mais claro ou mais escuro dos núcleos nos microscópios óptico e eletrônico.

A cromatina é constituída por duplos filamentos helicoidais de DNA associados a proteínas, principalmente histonas (Figura 3.8), mas contém também proteínas não histônicas. Há cinco tipos de histonas: H1, H2A, H2B, H3 e H4. O DNA e as histonas formam os nucleossomos. Cada nucleossomo é constituído por oito moléculas de histonas, com um par de cada tipo (H2A, H2B, H3 e H4), formando um octâmero envolvido por 166 pares de bases de DNA. Um segmento com 48 pares de bases de DNA prende-se à histona H1 (ou H5), que se localiza na periferia, enquanto as do octâmero localizam-se no centro do nucleossomo (ver Figura 3.8). As proteínas não histônicas exercem diversas funções. Algumas são estruturais e participam da condensação dos cromossomos; outras são reguladoras da atividade dos genes ou são enzimas, como as DNA e RNA polimerases. Os filamentos de nucleossomos organizam-se em estruturas cada vez mais compactadas até constituírem os cromossomos (Figura 3.9).

Frequentemente se observa, nos núcleos das células de mamíferos do sexo feminino, uma partícula de cromatina bem visível, chamada de cromatina sexual, que não aparece nos núcleos de animais do sexo masculino (Figura 3.10). A cromatina sexual é um dos dois cromossomos X que se mantém condensado no núcleo interfásico. No homem, cujos cromossomos sexuais são um X e um Y, o cromossomo X único não está condensado, expressa seus genes e não é visível como cromatina sexual.

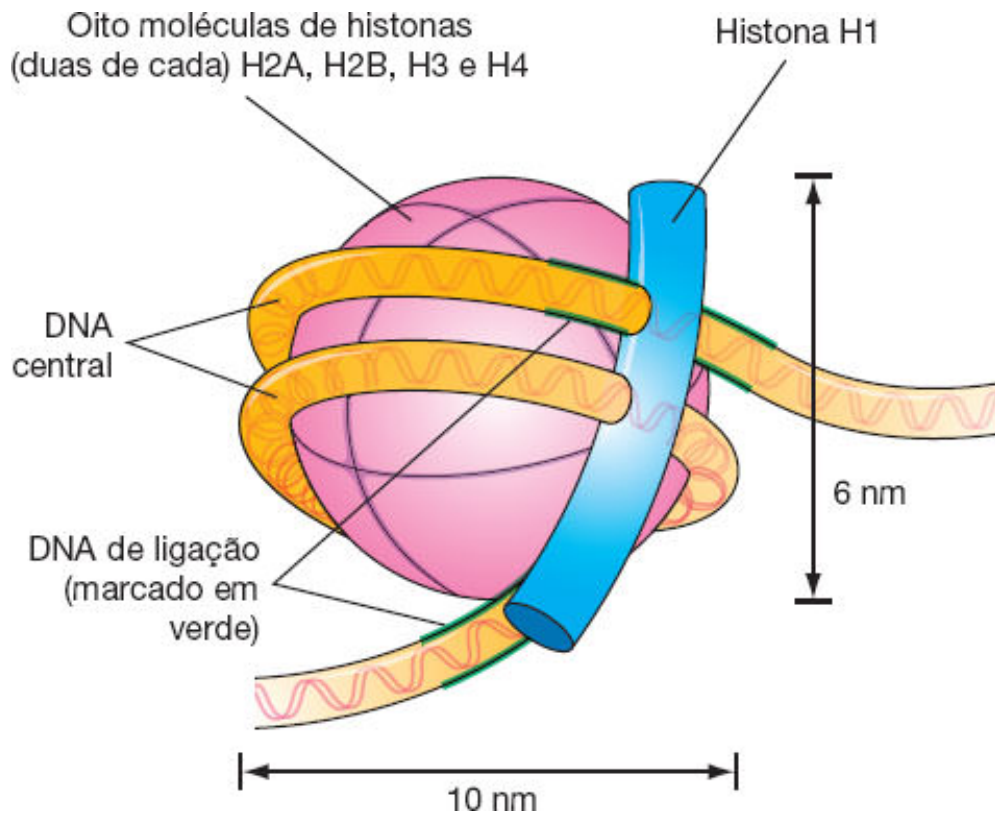



FIGURA 3.8 Esquema de um nucleossomo. Na parte central, há quatro tipos de histonas, H2A, H2B, H3 e H4 (duas moléculas de cada). Uma molécula de H1 ou H5 localiza-se por fora e em associação ao filamento de DNA.

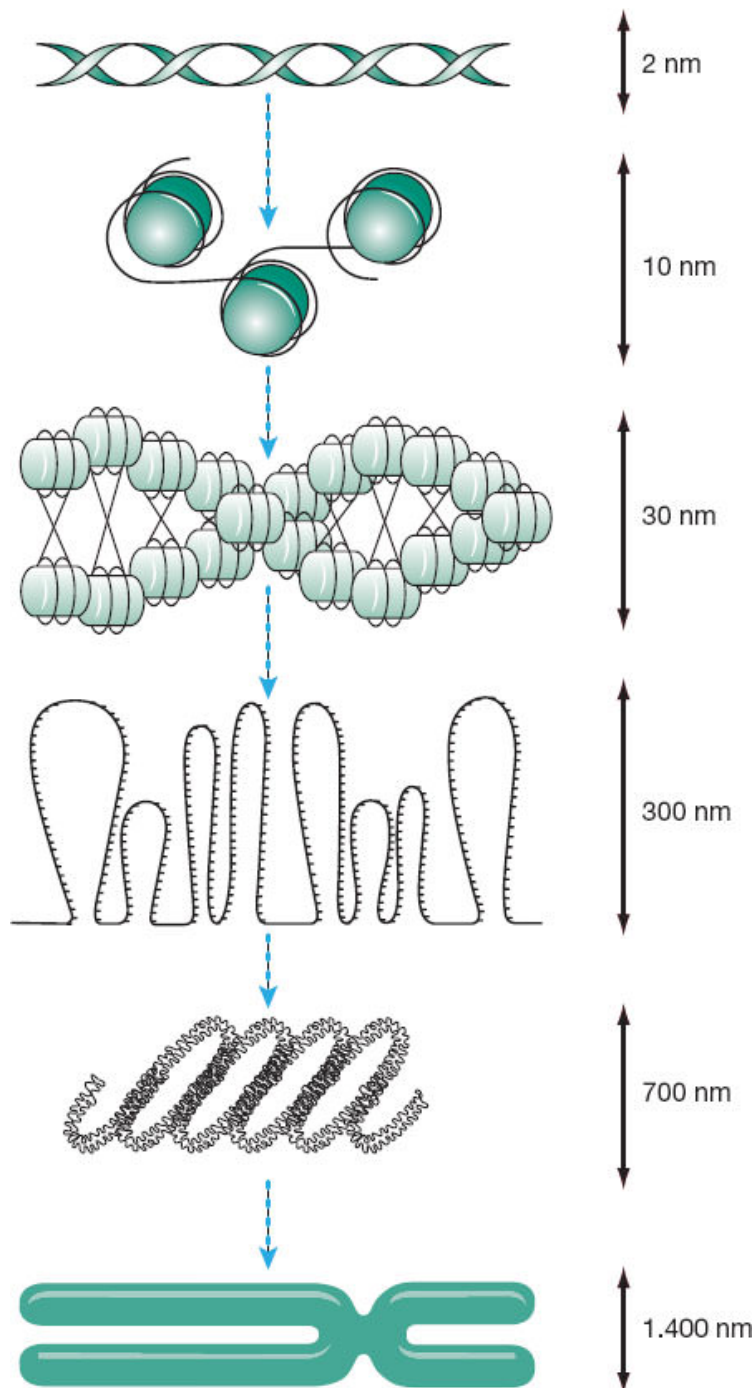



FIGURA 3.9 Ilustração esquemática mostrando o grau crescente de complexidade estrutural da cromatina ao cromossomo. De cima para baixo, aparece, primeiro, a hélice dupla de DNA, com 2 nm de espessura; em seguida, a associação do DNA com histonas forma nucleossomos em filamentos de 10 e de 30 nm, os quais se condensam em filamentos mais espessos, com cerca de

300 e 700 nm. Finalmente, a última ilustração mostra um cromossomo metafásico, no qual o DNA exibe sua condensação máxima.

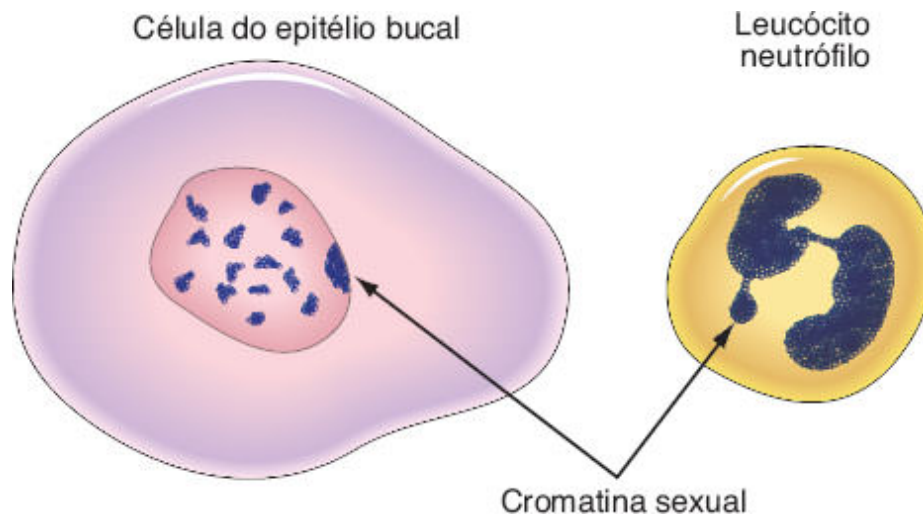



FIGURA 3.10 Ilustração da morfologia da cromatina sexual (pessoas do sexo feminino). Nas células do epitélio bucal, a cromatina sexual aparece como uma pequena massa densa aderida à membrana nuclear; no neutrófilo, tem o aspecto de uma raquete saliente e presa a um lobo do núcleo, que é irregular nesse tipo de célula (ver Capítulo 12, *Células do Sangue*).

Nas células do epitélio bucal, a cromatina sexual aparece sob a forma de um pequeno grânulo, geralmente ligado à membrana nuclear, e esfregaços desse epitélio podem ser usados para verificar o sexo genético. Outro material muito empregado é o esfregaço sanguíneo, no qual a cromatina sexual aparece como um apêndice em forma de raquete nos núcleos dos leucócitos neutrófilos (ver Figura 3.10).

HISTOLOGIA APLICADA

O estudo da cromatina sexual torna possível a determinação do sexo genético, particularmente útil quando os órgãos genitais deixam dúvida, como no hermafroditismo e no pseudo-hermafroditismo. Auxilia também no estudo de outros casos de doenças decorrentes de anomalias no número de cromossomos sexuais. Por exemplo, na síndrome de Klinefelter, os pacientes têm lesões testiculares, azoospermia (ausência de espermatozoides) e outros sintomas, associados à existência de dois cromossomos X e um Y (XXY) nas suas células.

O estudo dos cromossomos progrediu consideravelmente com os métodos para induzir a divisão celular, bloquear as mitoses em metáfase e depois imergi-las em solução hipotônica e achatá-las entre lâmina e lamínula. A membrana plasmática se rompe, e os cromossomos ficam dispostos em um mesmo plano, o que facilita seu estudo. Em fotomicrografias, os cromossomos podem ser ordenados de acordo com sua morfologia e na ordem decrescente de tamanho, em pares numerados de 1 a 22, acrescidos dos cromossomos sexuais, XX no sexo feminino ou XY no sexo masculino (Figura 3.11). Este é um método clássico de estudo em genética e denomina-se cariótipo.

O estudo das faixas transversais tornou possível reconhecer com segurança cromossomos muito parecidos e possibilitou também o estudo mais preciso de certos fenômenos genéticos, como deleções e translocações. As faixas são evidenciadas por técnicas nas quais os cromossomos são tratados com soluções

salinas ou enzimáticas e corados com corantes fluorescentes ou com o corante de Giemsa, que é usado rotineiramente para a coloração das lâminas de sangue. Atualmente, além dessas técnicas clássicas, são utilizados também métodos de sequenciamento de regiões específicas dos cromossomos para identificação de indivíduos e diagnóstico de doenças.

► Nucléolos

Os nucléolos são as fábricas para produção de ribossomos. Nas lâminas coradas, aparecem como formações intranucleares arredondadas, geralmente basófilas (Figura 3.12), constituídas principalmente por RNA ribossômico (rRNA) e proteínas. Em humanos, os genes que codificam os rRNA localizam-se em cinco cromossomos, e, por isso, as células podem apresentar vários nucléolos; porém, geralmente há uma fusão, e a maioria das células tem apenas um ou dois nucléolos. Existe uma porção de heterocromatina presa ao nucléolo, chamada de cromatina associada ao nucléolo (ver Figuras 3.1 e 3.13).

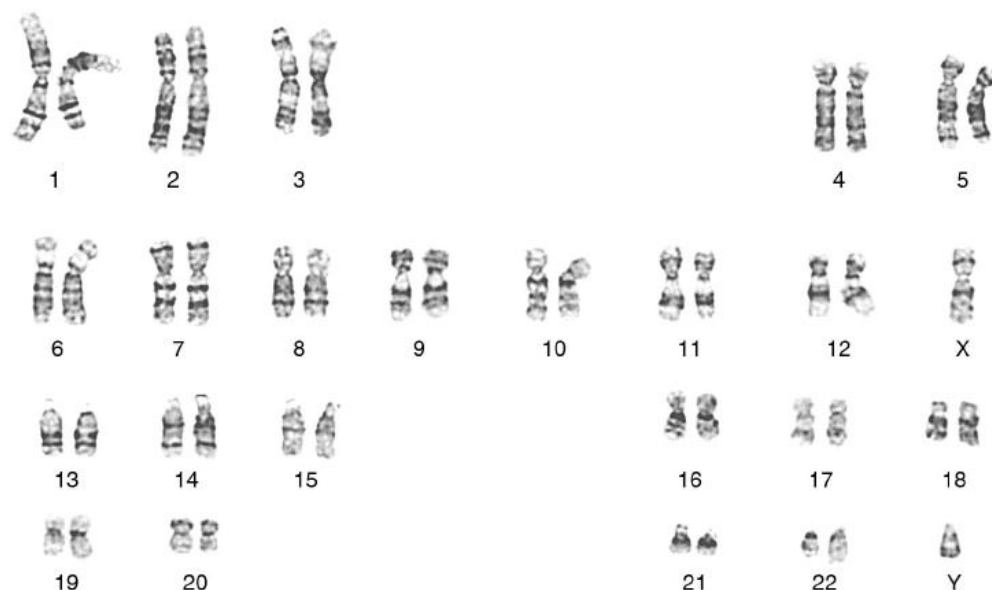



FIGURA 3.11 Cariótipo humano preparado pela técnica que mostra as faixas dos cromossomos. Cada cromossomo tem um padrão típico de faixas, o que facilita sua identificação e também as relações das faixas com anomalias genéticas. Os cromossomos são agrupados e numerados em pares, de acordo com suas características morfológicas e seu tamanho.

► Matriz nuclear

A extração bioquímica dos componentes solúveis de núcleos isolados deixa uma estrutura fibrilar chamada matriz nuclear, que fornece um esqueleto para apoiar a cromatina interfásica, determinando sua localização dentro do núcleo celular. Essa estrutura fibrilar é constituída principalmente por RNA.

PARA SABER MAIS

Nucleoplasma

O nucleoplasma é um soluto com muita água, íons, aminoácidos, metabólitos e precursores diversos, enzimas para a síntese de RNA e DNA, receptores para hormônios, moléculas de RNA de vários tipos e outros componentes. Sua caracterização ao microscópio eletrônico é impossível, e o nucleoplasma é definido como o componente granuloso que preenche o espaço entre os elementos morfologicamente bem caracterizados no núcleo, como a cromatina e o nucléolo.

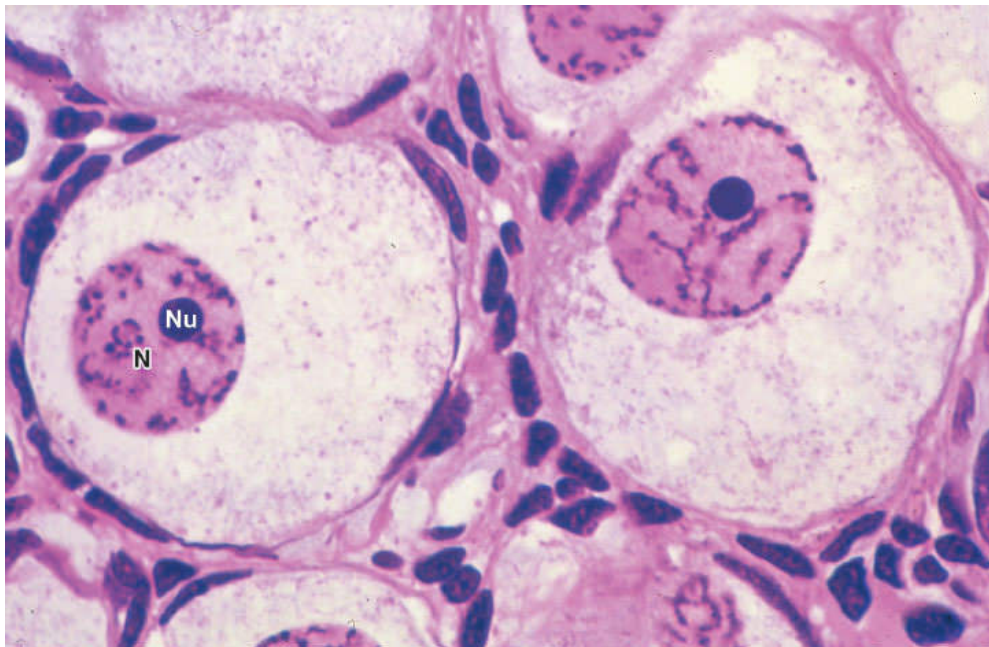



FIGURA 3.12 Fotomicrografia de dois ovócitos primários. Essas células têm citoplasmas claros e núcleos (N) bem corados. Os nucléolos (Nu) são bem visíveis, e os cromossomos que estão um tanto condensados aparecem cortados em pedaços pequenos. Essas células estão em meiose. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

DIVISÃO CELULAR

A divisão celular é observável ao microscópio de luz no processo denominado mitose (Figura 3.14), durante o qual uma célula (célula-mãe) se divide em duas (Figuras 3.15 e 3.16), recebendo cada nova célula (célula-filha) um jogo cromossômico igual ao da célula-mãe. Esse processo consiste, essencialmente, na duplicação dos cromossomos e na sua distribuição para as células-filhas. Quando não está em mitose, a célula está na interfase. A mitose é um processo contínuo que pode ser dividido em fases, as quais são identificadas ao microscópio (ver Figura 3.14).

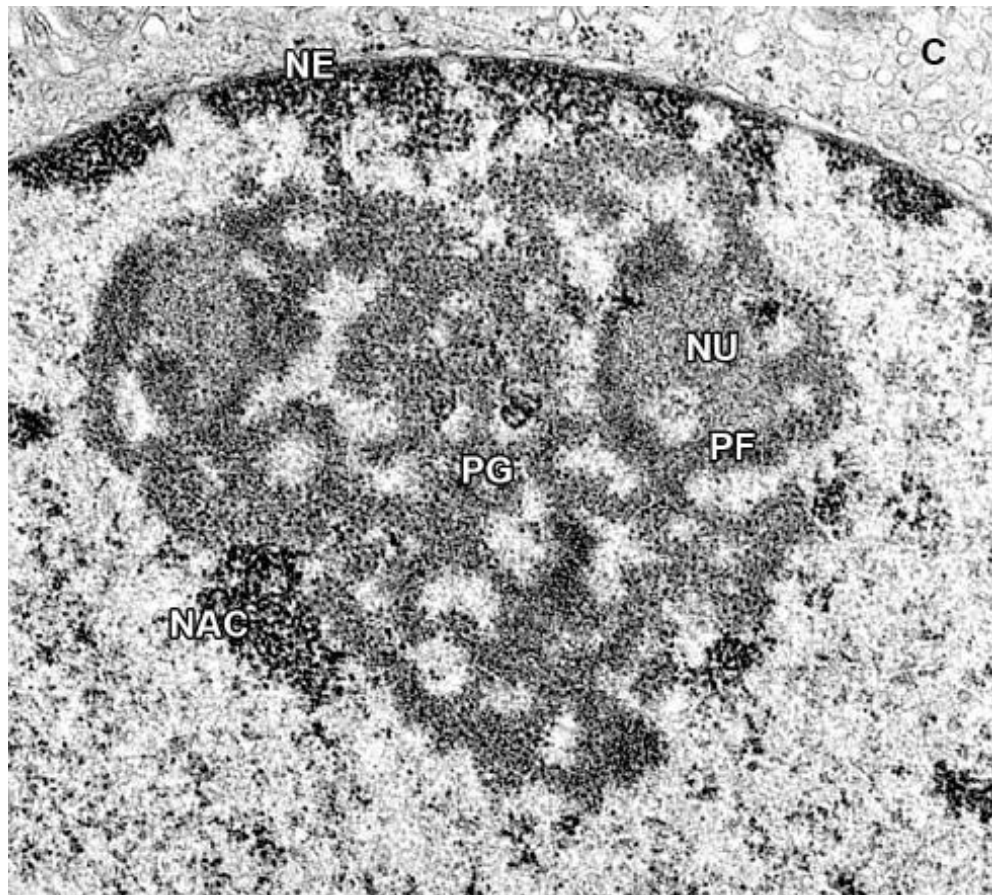



FIGURA 3.13 Micrografia eletrônica de parte de uma célula mostrando um nucléolo. Estão visíveis o DNA organizador do nucléolo (NU), a *pars fibrosa* do

nucléolo (PF), a *pars granulosa* do nucléolo (PG), a cromatina associada ao nucléolo (NAC), o envelope nuclear (NE) e o citoplasma (C).

A prófase caracteriza-se pela condensação gradual da cromatina (o DNA foi duplicado na interfase), que constituirá os cromossomos mitóticos. O envoltório nuclear fragmenta-se no final da prófase em virtude da fosforilação da lâmina nuclear, por meio da adição de PO_4^{3-}, originando vesículas que permanecem no citoplasma e reconstituem o envelope nuclear no final da mitose. Os centrossomos e seus centríolos, que se duplicaram na interfase, separam-se, migrando um par para cada polo da célula. Começam a aparecer microtúbulos entre os dois pares de centríolos, iniciando-se a formação do fuso mitótico. Durante a prófase, o nucléolo se desintegra.

PARA SABER MAIS

Microscopia eletrônica dos nucléolos

Ao microscópio eletrônico (ver Figura 3.13), distinguem-se três porções no nucléolo: (1) a região granular, formada essencialmente por grânulos de RNA; (2) a região fibrilar, que também é constituída por RNA, mas se admite que o aspecto granular ou fibrilar depende do grau de maturação dos ribossomos; e (3) filamentos de DNA dispersos pelas outras porções; esses filamentos de DNA constituem as regiões cromossômicas organizadoras do nucléolo. No interior do núcleo, o RNA ribossômico sintetizado sofre modificações complexas e, nos nucléolos, associa-se a proteínas

provenientes do citoplasma, para formar subunidades que vão constituir os ribossomos durante a síntese de moléculas proteicas.

As células secretoras de proteínas e as que estão em intensa atividade mitótica, como as embrionárias e as de tumores malignos, apresentam nucléolos muito grandes, devido à intensa síntese de RNA ribossômico e à montagem de grande número de subunidades ribossômicas.

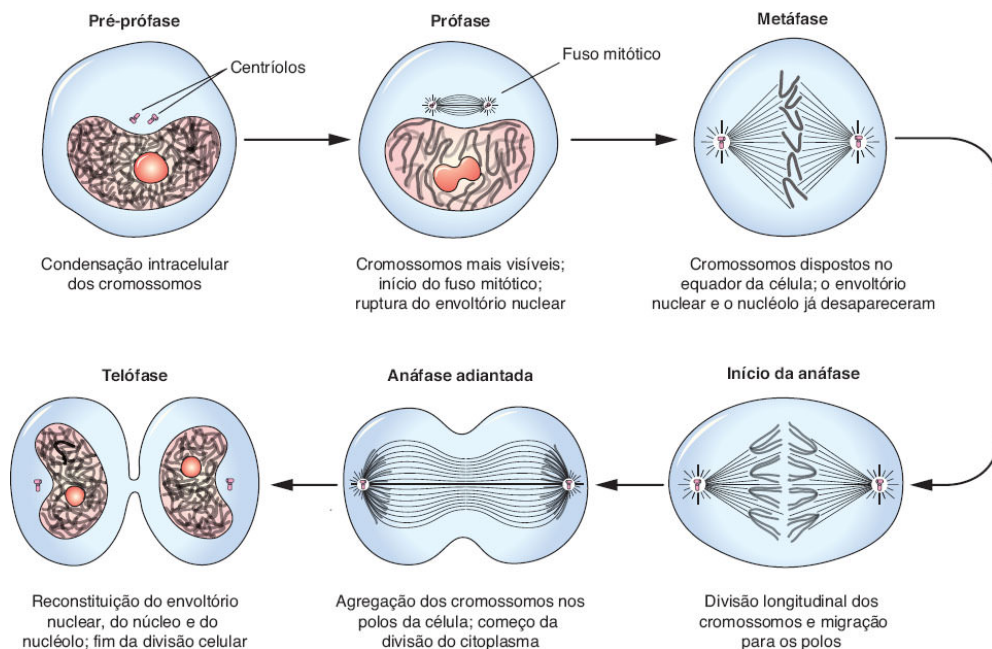



FIGURA 3.14 Fases da mitose.

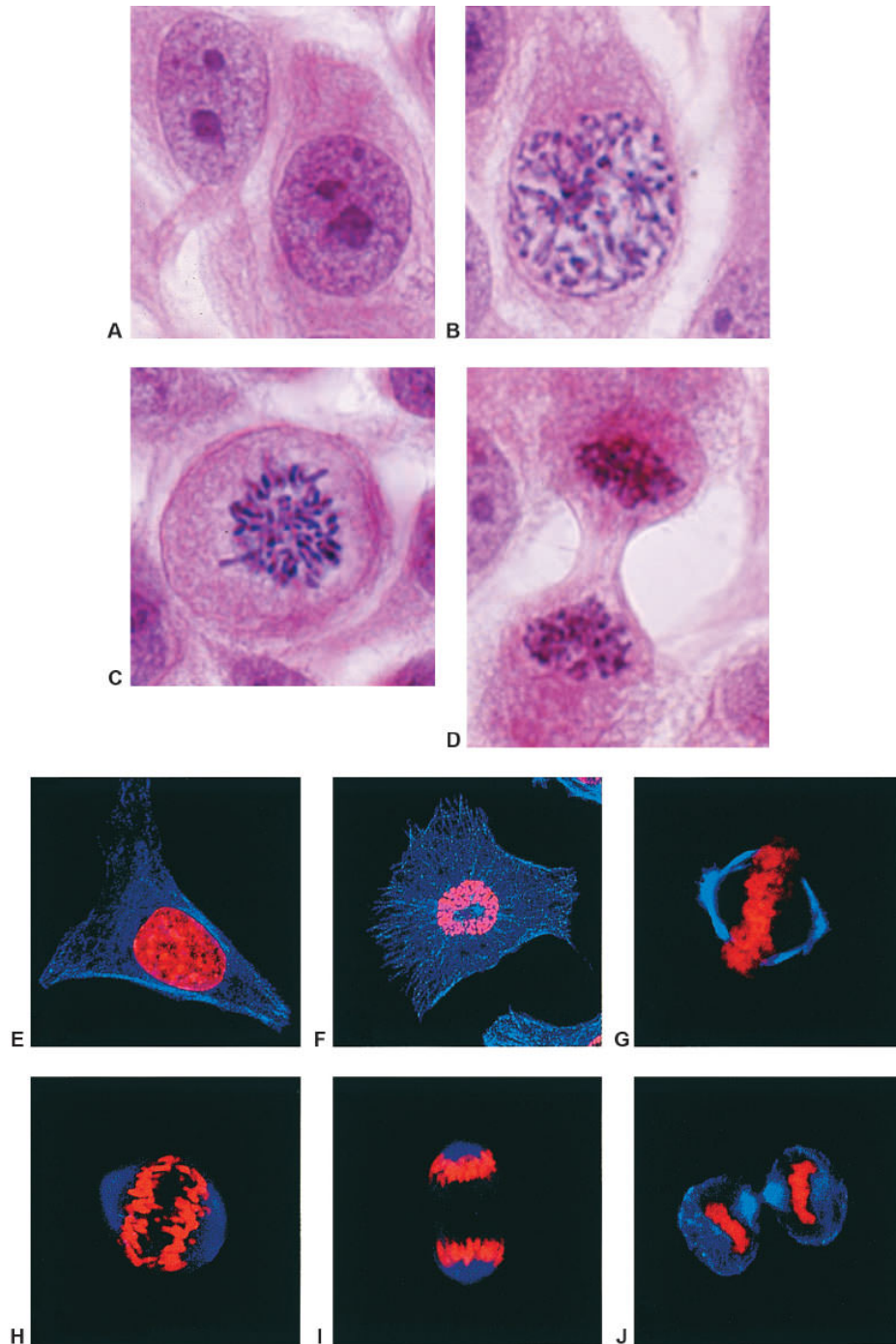



FIGURA 3.15 *Painel superior*: fotomicrografias de células cultivadas mostrando várias fases da mitose. **A.** Núcleos em interfase. Observe a cromatina e os nucléolos. **B.** Prófase. Ausência de nucléolos, cromossomos condensados. **C.** Metáfase. Os cromossomos, muito condensados, formam uma placa no equador da célula. **D.** Anáfase (próximo a seu fim). Os cromossomos localizam-se nos polos celulares, o que distribui o DNA

igualmente entre as duas novas células. (Picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.) *Painel inferior*: células cultivadas e fotografadas em microscópio confocal de varredura a *laser*. Em *vermelho*, DNA. Em *azul*, microtúbulos indicando o citoplasma. **E.** Interfase. **F.** Prófase. A estrutura azul sobre o núcleo é o centrossomo. Os cromossomos estão tornando-se visíveis devido à sua condensação. O citoplasma está tomando a forma globosa, típica da célula em mitose. **G.** Metáfase. Nessa fase, os cromossomos organizam-se, constituindo uma placa na região do equador da célula. **H.** Anáfase. Graças principalmente à atividade dos microtúbulos, os cromossomos começam a se deslocar para os polos da célula. **I.** Telófase (inicial). Os dois conjuntos de cromossomos já atingiram os polos da célula original para formar as duas células-filhas, cada uma com um conjunto de cromossomos igual ao da célula-mãe. **J.** Telófase (mais adiantada). O citoplasma está se dividindo (citocinese) para formar as duas células-filhas, que serão menores do que a célula-mãe. Logo as células-filhas entrarão em crescimento até alcançarem o mesmo tamanho da célula-mãe. (Cortesia de R. Manelli-Oliveira, R. Cabado e G.M. Machado-Santelli.)

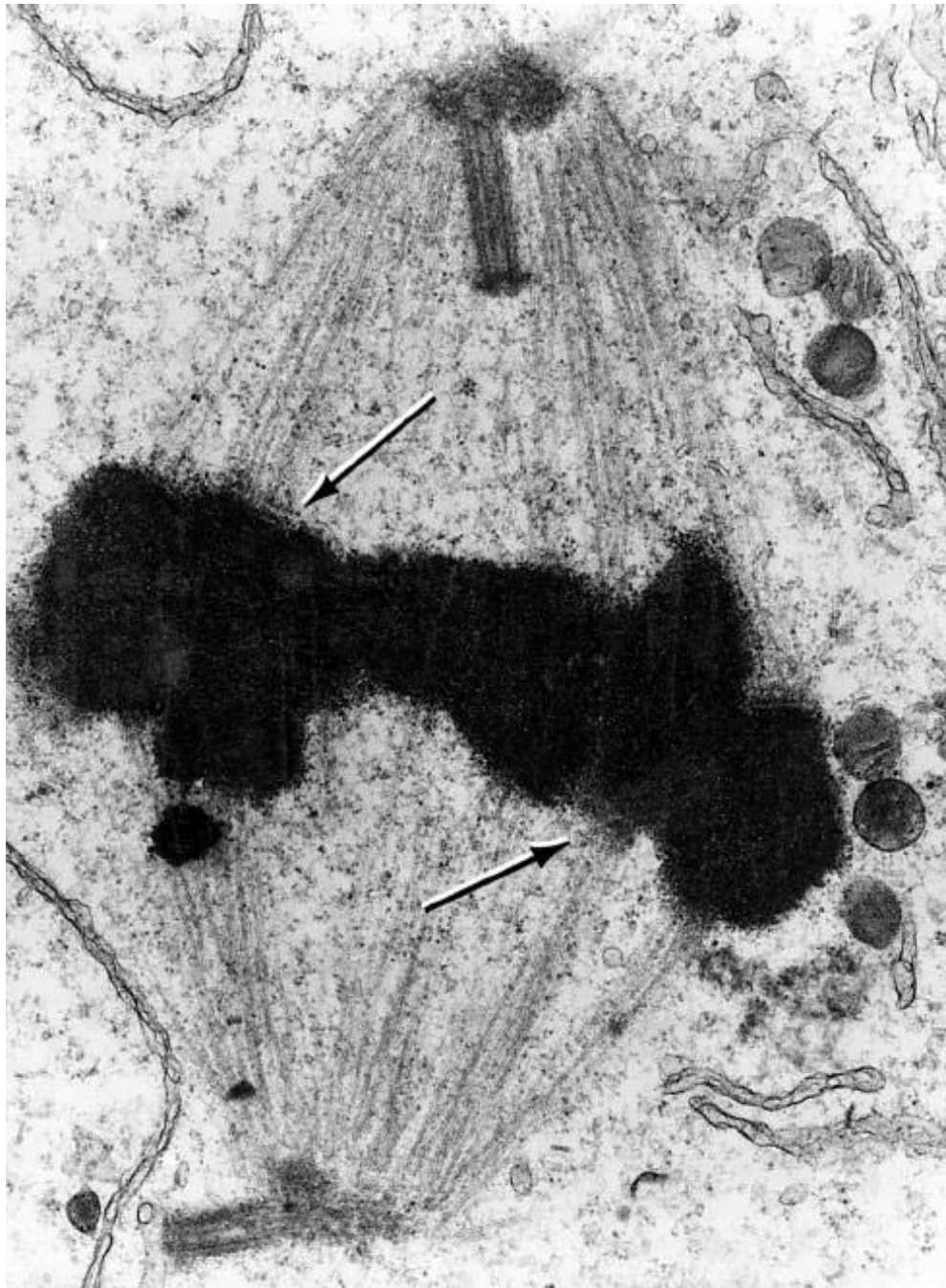



FIGURA 3.16 Micrografia eletrônica de uma célula em metáfase. A micrografia mostra os pares de centríolos nos polos da célula, o fuso mitótico constituído por microtúbulos e os cromossomos no equador da célula. As *setas* indicam a inserção dos microtúbulos nos centrômeros. (Aumento de 19.000×. Cortesia de R. McIntosh.)

Na metáfase, os cromossomos migram graças à participação dos microtúbulos e se dispõem no plano equatorial da célula (ver Figuras 3.15 e 3.16). Cada cromossomo divide-se longitudinalmente em duas cromátides, que se prendem aos microtúbulos do fuso mitótico por meio de uma região especial, o cinetocoro, localizado próximo ao centrômero.

Na anáfase, por um processo complexo, os cromossomos-filhos separam-se e migram para os polos da célula, seguindo a direção dos microtúbulos do fuso. Nesse deslocamento, os centrômeros seguem na frente e são acompanhados pelo restante do cromossomo. O centrômero é uma região mais estreita (constrição) do cromossomo, que mantém as cromátides juntas até o início da anáfase.

A telófase caracteriza-se pela reconstrução dos envoltórios nucleares das células-filhas, em consequência da desfosforilação (remoção dos radicais PO_4^{3-}) dos filamentos da lâmina nuclear e da fusão das vesículas originadas do envoltório nuclear no final da prófase. Os cromossomos tornam-se gradualmente menos condensados e são puxados para os polos extremos da célula (ver Figura 3.15), o que leva ao reaparecimento da cromatina (ver Figura 3.9). À medida que o núcleo interfásico se refaz, os nucléolos se reconstituem.

A divisão do material nuclear é acompanhada pela divisão do citoplasma, por um processo denominado citocinese, que se inicia na anáfase e termina após a telófase. A citocinese consiste no aparecimento de um anel que contém actina e miosina, abaixo da membrana celular, na zona equatorial da célula. A diminuição gradual do diâmetro desse anel acaba dividindo o citoplasma em

duas partes iguais, cada uma com um núcleo novo, originando as duas células-filhas.

A maioria dos tecidos está em constante renovação celular por divisão mitótica, para substituição das células que morrem. Essa renovação é muito variável de um tecido para outro. Todavia, há exceções, como o tecido nervoso e o músculo do coração, cujas células perderam a capacidade de realizar a mitose. Uma vez destruídos, esses tecidos não se regeneram.

CICLO CELULAR

O ciclo celular está dividido em quatro etapas, identificadas como G_1, S, G_2 e M (Figura 3.17). As três primeiras constituem a interfase, distinguindo-se da mitose, quando ocorre a divisão celular descrita anteriormente. O ciclo celular depende da atividade de complexos de proteínas regulatórias denominadas ciclinas, quinases dependentes de ciclinas (CDKs) e quinases inibitórias de CDKs (CKIs). Durante a fase G_1 ocorre a síntese de RNA e de proteínas, e aumento do volume da célula. As células dos tecidos que não se renovam saem do ciclo celular na fase G_1 e entram na chamada fase G-zero (ver Figura 3.17). Na fase G_1 localiza-se o ponto de restrição, que impede a passagem de células que ainda não acumularam uma quantidade crítica de proteínas importantes para a continuação do ciclo. Durante a fase S ocorrem a síntese do DNA e a duplicação dos centrossomos e centríolos. Essa fase pode ser estudada com precursores radioativos (timidina-H^3) e bromodeoxiuridina (BrDU), que são análogos de timina e usados na síntese de DNA (Figura 3.18). Na fase G_2 há outro ponto de checagem; se não houver correção de

eventuais erros da etapa anterior, a célula pode ser direcionada à morte. Durante a G_2, as células acumulam energia para ser usada durante a mitose e sintetizam tubulina para formar os microtúbulos do fuso mitótico. As fases do ciclo celular podem ser identificadas por proteínas envolvidas nos diferentes processos, como Ki-67 e PCNA (ver Figura 3.18).

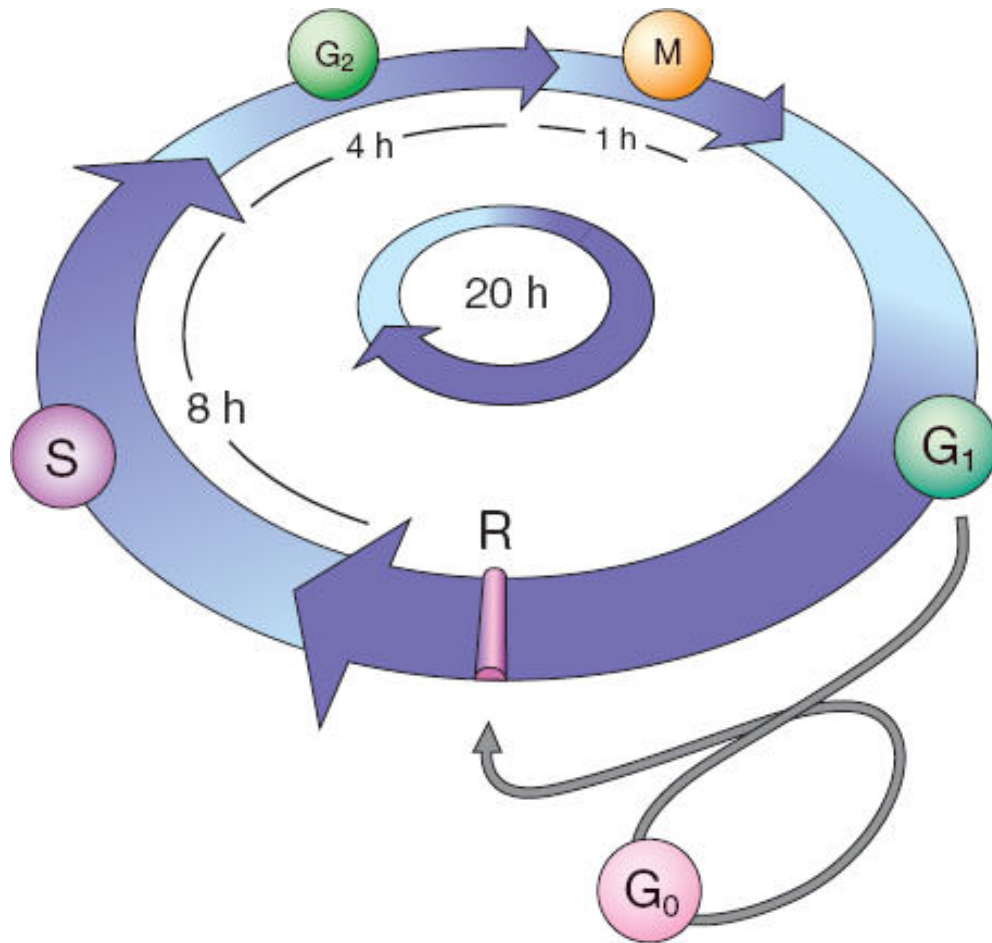



FIGURA 3.17 Quatro fases sucessivas do ciclo de divisão de uma célula eucariótica típica. No início da fase G_1, em resposta a sinais externos, a célula “decide” se continua em ciclo ou se assume um estado quiescente chamado G_0, cuja duração é extremamente variável. Desse estado, ela pode voltar ao ciclo mediante estímulo. Certas células cultivadas, por exemplo, se estimuladas, podem voltar ao ciclo, entrando novamente na fase G_1 e começando a sintetizar DNA 12 horas depois. No final da G_1, existe um

importante ponto de controle do ciclo, chamado ponto de restrição (R), que impede a progressão do ciclo em condições desfavoráveis ou insatisfatórias. Quando o ponto R é ultrapassado, a célula passa pelas demais fases do ciclo celular até que duas células-filhas idênticas sejam formadas ao final da mitose (M).

MORTE CELULAR

O crescimento, a renovação dos tecidos e a formação dos órgãos dependem diretamente de proliferação e morte celular, que ocorre por meio de diferentes processos, dentre os quais, apoptose e necrose.

HISTOLOGIA APLICADA

O organismo tem complexos sistemas para estimular ou inibir a proliferação celular. Foi demonstrado que a proliferação e a diferenciação normal das células são influenciadas por um grupo de genes denominados proto-oncogenes. Essa denominação decorre da descoberta de que esses mesmos genes, quando ativados incorretamente e fora do momento certo, dão origem a vários tipos de câncer (onco, câncer), passando a ser chamados de oncogenes. As proteínas resultantes alteram o controle do ciclo celular e também modificam o sistema de regulação da morte celular. Os defeitos no funcionamento dos proto-oncogenes podem ser induzidos por modificação acidental na sequência de bases do DNA (mutação), aumento do número desses genes (amplificação gênica) ou alteração na sua posição, quando

eles passam para a proximidade de um gene promotor ativo. Foi demonstrado também que certos vírus contêm proto-oncogenes, provavelmente derivados de células, e são capazes de introduzir esses proto-oncogenes virais no DNA das células por eles invadidas. Na gênese do câncer, intervêm outros fatores além dos já mencionados, mas a participação dos proto-oncogenes foi demonstrada na origem de diversos tipos de câncer e de leucemias.

Foram identificadas várias substâncias proteicas (fatores de crescimento) que estimulam a multiplicação de determinados tipos celulares, como o fator neuronal de crescimento, o fator de crescimento epitelial e a eritropoetina, que promove a formação de hemácias.

As proliferações celulares anormais, que não obedecem aos mecanismos de controle, originam tumores. A expressão "tumor" foi inicialmente usada para designar qualquer aumento de volume localizado, independentemente de sua causa. Porém, atualmente, a palavra, em geral, significa neoplasia, isto é, massa de tecido originada pela proliferação celular descontrolada (neoplasma). As neoplasias podem ser benignas ou malignas. As benignas têm crescimento lento e permanecem localizadas; as malignas (Figura 3.19) crescem rapidamente e se espalham para outros tecidos e órgãos, às vezes distantes, provocando as metástases. Entre os extremos de benignidade e de alta malignidade, há muitas neoplasias com características intermediárias. Câncer é o termo geralmente utilizado para designar as neoplasias malignas.

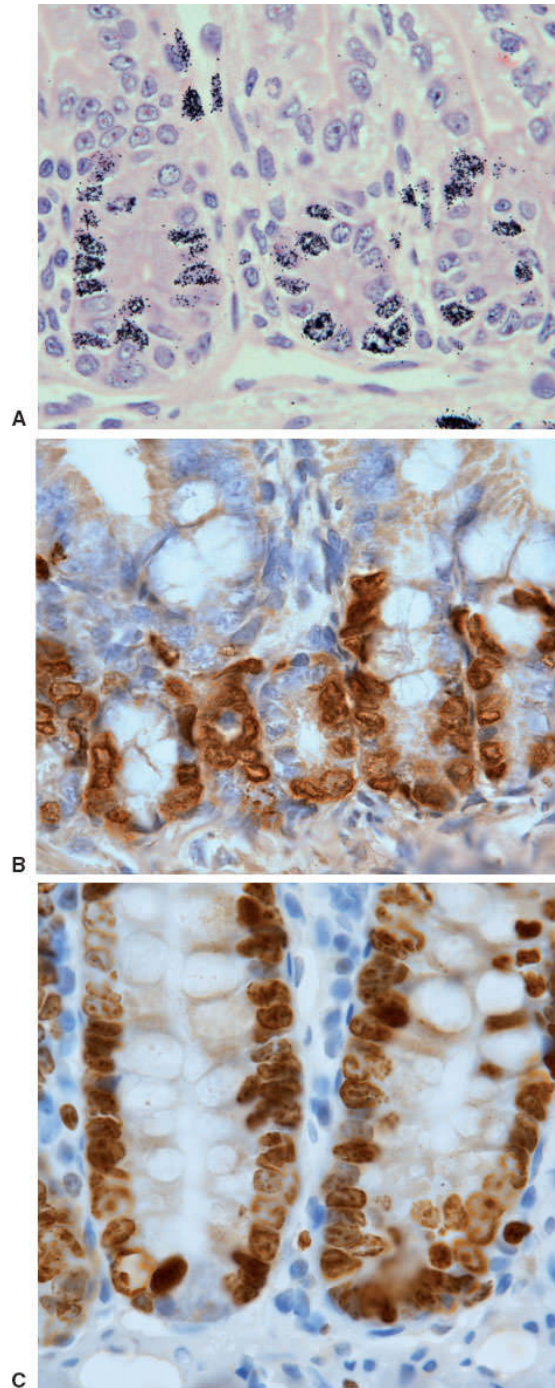



FIGURA 3.18 O ciclo celular pode ser estudado com uso de diferentes marcadores. As fotomicrografias mostram cortes de intestino delgado marcados da seguinte maneira: **A.** Timidina triciada para a fase S. Cada grânulo escuro sobre o núcleo representa um ponto de incorporação do análogo ao DNA. (Hematoxilina-eosina [HE].) **B.** Bromodeoxiuridina para a fase S. Marcador identificado por reação de imuno-histoquímica revelada com diaminobenzidina

e contracorada com hematoxilina de Mayer. **C.** Ki-67 para diferentes fases do ciclo celular, permitindo a estimativa do índice proliferativo, e revelado por reação de imuno-histoquímica. (DAB, contracorada com hematoxilina de Mayer.) (Fotomicrografias obtidas por P. Gama.)

A apoptose foi descoberta em estudos realizados em plantas e também durante o desenvolvimento embrionário animal. Posteriormente, foi observado também que, em indivíduos adultos, a apoptose é um fenômeno muito frequente e faz parte do equilíbrio de diferentes populações celulares.

Na apoptose, a célula e seu núcleo tornam-se compactos, diminuindo de tamanho (Figura 3.20). Nessa fase, a célula apoptótica é facilmente identificada ao microscópio de luz, porque apresenta o núcleo com a cromatina muito condensada e corando-se fortemente (núcleo picnótico). Em seguida, a cromatina é cortada em pedaços por endonucleases do DNA. O microscópio eletrônico mostra que o citoplasma da célula em apoptose forma saliências que se separam da superfície celular (ver Figura 3.20). Os fragmentos que se destacam dessa maneira estão envolvidos por membrana plasmática modificada e são rapidamente fagocitados pelos macrófagos (ver Capítulo 5, *Tecido Conjuntivo*). Todavia, os fragmentos apoptóticos não induzem os macrófagos a produzir as moléculas sinalizadoras que desencadeiam a resposta inflamatória nos tecidos adjacentes.

A morte acidental de células, um processo patológico, chama-se necrose e pode ser causada por microrganismos, vírus, agentes químicos e outros. As células necróticas incham, suas organelas também aumentam de volume e, finalmente, a célula se

rompe, lançando seu conteúdo no espaço extracelular. Na apoptose, ao contrário, os fragmentos celulares estão sempre envoltos por membrana plasmática. O conteúdo das células que morrem por necrose também é fagocitado pelos macrófagos; porém, nesse caso, os macrófagos secretam moléculas que vão ativar outras células de defesa, as quais promovem a inflamação. Por isso, a necrose, processo patológico, é seguida de inflamação, o que não ocorre na apoptose.

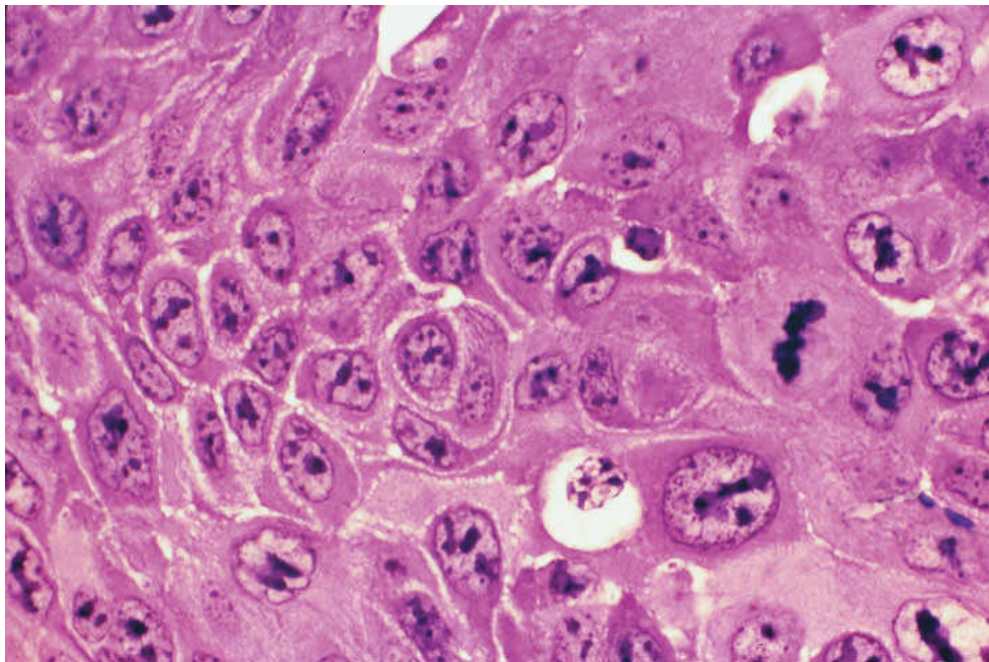



FIGURA 3.19 Corte de um tumor maligno (epitelioma) originado do tecido epitelial, mostrando aumento no número de mitoses e grande diversidade no tamanho e na estrutura dos núcleos celulares. (HE. Médio aumento.)

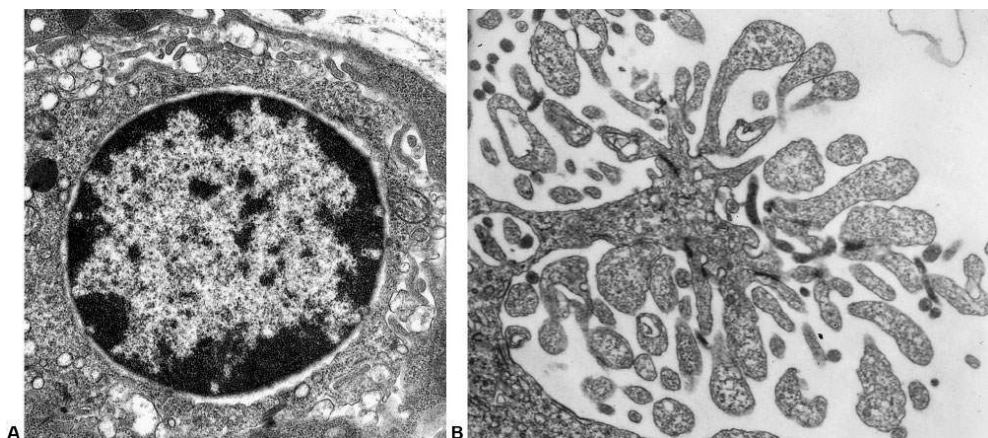



FIGURA 3.20 Micrografias eletrônicas que mostram características da apoptose, como a condensação inicial da cromatina na periferia do núcleo (**A**) e a fragmentação do citoplasma em bolhas que conservam a membrana plasmática (**B**). Esses fragmentos (bolhas) são fagocitados principalmente pelos macrófagos, sem desencadear um processo inflamatório.

HISTOLOGIA APLICADA

Apoptose

A maioria dos linfócitos T produzidos no timo é capaz de atacar e destruir componentes dos tecidos do corpo e causaria grandes danos se entrasse na circulação sanguínea. Em contrapartida, esses linfócitos recebem sinais moleculares que ativam o programa apoptótico codificado em seus cromossomos e são destruídos por apoptose antes de saírem do timo carregados pelo sangue circulante (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). Outro exemplo ocorre no topo das vilosidades do intestino delgado, onde células entram em apoptose e se destacam, caindo no lúmen e sendo levadas junto com o bolo alimentar. Nesse tecido, o processo

ocorre diariamente e faz parte da rápida renovação do epitélio intestinal. Qualquer célula pode ativar seu programa de autodestruição quando acontecem grandes modificações em seu DNA, como ocorre durante o surgimento de um câncer. O câncer origina-se do clone de uma única célula que se multiplica e vai acumulando mutações até tornar-se maligna. Assim, para formar o clone maligno, a célula pré-cancerosa tem de vencer seu programa apoptótico, além de outros obstáculos. Muitas vezes, elas conseguem isso desativando os genes que controlam a apoptose; porém, em outras vezes, elas não conseguem, e o processo apoptótico impede que se forme o clone canceroso. Não é somente na destruição de células cancerosas que a apoptose atua como mecanismo de defesa. As células que são invadidas por vírus muitas vezes também ativam essa via de morte celular. Como os vírus só se multiplicam no meio intracelular, a morte da célula significa a destruição dos vírus que a invadiram.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Molecular biology of the cell. 6. ed. New York: Garland; 2014.

Barrit GJ. Communication within animal cells. Oxford: Oxford University Press; 1992.

Cox TM, Sinclair J. Molecular biology in medicine. Oxford: Blackwell; 1997.

Doye V, Hurt E. From nucleoporins to nuclear pore complexes. Curr Opin Cell Biol. 1997; 9(3):401-11.

Fawcett D. The cell. 2. ed. Philadelphia: Saunders; 1981.

Green DR. The cell's dilemma, or the story of cell death: an entertainment in three acts. FEBS J. 2016; 283(14):2568-76.

Junqueira LC, Carneiro J. Biologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

Kornberg RD, Klug A. The nucleosome. Sci Am. 1981; 244(2):52-64.

Krstić RV. Ultrastructure of the mammalian cell. New York: Springer-Verlag; 1979.

Lim S, Kaldis P. CDKS, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. Development. 2013; 140(15):3079-93.

Mélèse T, Xue Z. The nucleolus: an organelle formed by the act of building a ribosome. Curr Opin Cell Biol. 1995; 7(3):319-24.

Ross DW. Introduction to molecular medicine. 2. ed. New York: Springer-Verlag; 1996.

Trent RJ. Molecular medicine: an introductory text for students. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993.

Watson JD, Gilman M, Witkowski J et al. Recombinant DNA. 2. ed. New York: Scientific American Books; 1992.

Questões múltipla escolha

1) Assinale as alternativas incorretas:

a) O DNA está contido principalmente no núcleo

b) O núcleo é responsável por guardar o genoma, sintetizar e processar o RNA e as proteínas

c) Devido a grande quantidade de DNA e RNA, o núcleo cora-se com corantes ácidos como a eosina

d) O núcleo é formado por envoltório, cromatina, nucléolo e nucleoplasma

2) Sobre o envoltório nuclear é correto dizer que:

a) É constituído por duas membranas, separadas pela cisterna perinuclear

b) Há continuidade com o retículo endoplasmático

c) Qualquer molécula pode atravessar passivamente essa estrutura

d) O poro é formado por um complexo de proteínas e é responsável pelo transporte de moléculas

e) A lâmina nuclear localiza-se na face citoplasmática e é formada por proteínas denominadas laminas

3) Assinale a alternativa incorreta:

a) A cromatina é constituída por DNA associado a proteínas denominadas histonas

b) A unidade de associação entre as cinco histonas e o DNA é chamada de nucleossomo

c) Os segmentos muito compactados de cromatina representam a eucromatina e aqueles descompactados e ativos, a heterocromatina

d) Os cromossomos representam um alto grau de condensação da cromatina

e) A chamada cromatina sexual é de fato um dos cromossomos que se mantêm condensados no núcleo

4) Os nucléolos são:

a) Constituídos por tRNA e proteínas

b) Constituídos por rRNA e proteínas

c) Formados por uma região organizadora, uma região fibrosa e uma região granulosa, que são observadas sob microscópio eletrônico

d) Sempre pequenos em qualquer estado de atividade da célula

5) O ciclo celular está dividido em quatro fases distintas. Sobre essa afirmação assinale as alternativas corretas:

a) Todas elas correspondem à divisão celular

b) Todas são rápidas e precedem a divisão celular

c) As fases são G_1, S, G_2 e mitose

d) As fases G_1, S, G_2 correspondem à interfase, que precede a mitose

e) Comparativamente, a mitose é a fase de menor duração

6) Sobre a mitose é incorreto dizer que:

a) Durante a mitose uma célula se divide em duas

b) A mitose pode ser dividida em prófase, metáfase, anáfase e telófase

c) Durante a prófase há condensação da cromatina e fragmentação do envoltório nuclear

d) Durante a metáfase os cromossomos são arrastados para os polos da célula devido a atividade dos microtúbulos

e) A apoptose representa uma das fases da mitose

7. É correto afirmar que durante o ciclo celular:

a) Proteínas reguladoras (ciclinas, CDKs e CKIs) controlam a passagem de uma fase para a outra

b) Em G_1 ocorre síntese de RNA, proteínas e DNA

c) Em S ocorre síntese de DNA, que pode ser identificada e quantificada por diferentes técnicas

d) Em G_2 há um ponto de checagem

e) As fases do ciclo podem ser identificadas morfologicamente por técnicas como Ki-67 e PCNA

4 TECIDO EPITELIAL

INTRODUÇÃO | TECIDOS DO ORGANISMO

Os tecidos são constituídos por células e por matriz extracelular (MEC). A MEC é composta por muitos tipos de moléculas, algumas das quais altamente organizadas, formando estruturas complexas, como fibrilas de colágeno e membranas basais. Antigamente, as

principais funções atribuídas à matriz extracelular eram fornecer apoio mecânico para as células e ser um meio para transportar nutrientes às células e levar de volta catabólitos e produtos de secreção; além disso, consideravam-se as células e a MEC como unidades independentes. Os grandes progressos da pesquisa biomédica mostraram que as células produzem a MEC, controlam sua composição e são ao mesmo tempo influenciadas e controladas por moléculas da matriz. Há, portanto, uma intensa interação entre células e MEC. Muitas moléculas da matriz são reconhecidas e se ligam a receptores encontrados na superfície de células. A maioria desses receptores são moléculas que cruzam a membrana da célula e se conectam a moléculas encontradas no citoplasma. Assim, pode-se considerar que células e matriz extracelular são componentes do corpo que têm continuidade física, funcionam conjuntamente e respondem de modo coordenado às exigências do organismo.

► Tecidos básicos do organismo | Características e organização

Apesar da sua grande complexidade, o organismo humano é constituído por apenas quatro tipos básicos de tecidos: epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso. Essa classificação leva em conta principalmente critérios da estrutura, das funções e da origem embriológica desses tecidos. O tecido epitelial é formado por células que revestem superfícies e que secretam moléculas, tendo pouca MEC. O tecido conjuntivo é caracterizado por uma grande quantidade de matriz extracelular que é produzida por suas próprias células; o tecido muscular é formado de células alongadas dotadas da capacidade de encurtar seu comprimento, isto é, de contração; o

tecido nervoso se compõe de células com longos prolongamentos emitidos pelo corpo celular que têm as funções especializadas de receber, gerar e transmitir impulsos nervosos. As características principais dos tecidos são mostradas na Tabela 4.1.

Cada um dos tecidos é formado por vários tipos de células características daquele tecido e por arranjos característicos da matriz extracelular. Essas associações entre células e MEC são, geralmente, muito peculiares e facilitam aos estudantes o reconhecimento dos muitos subtipos de tecidos.

Os tecidos não existem no organismo como componentes isolados, mas associados uns aos outros, formando os diferentes órgãos do corpo. Os órgãos são formados por uma associação muito precisa de vários tecidos. Essa associação de tecidos resulta no funcionamento adequado de cada órgão, dos sistemas formados por vários órgãos e do organismo como um todo. O sistema nervoso é uma exceção, pois é constituído quase somente por tecido nervoso. Também têm grande importância funcional as células livres nos fluidos do corpo, tais como o sangue e a linfa.

Tabela 4.1

Características principais dos quatro tipos básicos de tecidos.

Tecido	Células	Matriz extracelular	Funções principais
Nervoso	Com longos prolongamentos	Muito pouca	Produção e transmissão de impulsos nervosos
Epitelial	Poliédricas justapostas	Pequena quantidade	Revestimento da superfície ou de cavidades do corpo e secreção

Muscular	Alongadas contráteis	Quantidade moderada	Movimento
Conjuntivo	Vários tipos, fixas e migratórias	Abundante	Apoio e proteção

A maioria dos órgãos é constituída de dois componentes: o parênquima, composto pelas células responsáveis pelas funções típicas do órgão, e o estroma, que é o tecido de sustentação representado quase sempre pelo tecido conjuntivo.

PRINCIPAIS FUNÇÕES DO TECIDO EPITELIAL

As principais funções dos epitélios são revestimento e secreção. Revestimento de superfícies internas ou externas de órgãos ou do corpo como um todo (p. ex., na pele) é uma função extremamente relevante dos epitélios. Essa função está quase sempre associada a outras importantes atividades dos epitélios de revestimento, tais como proteção, absorção de íons e de moléculas (p. ex., nos rins e intestinos) e percepção de estímulos (p. ex., o neuroepitélio olfatório e o gustativo). Uma vez que as células epiteliais revestem todas as superfícies externas e internas, tudo o que adentra ou deixa o corpo deve atravessar um folheto epitelial. Além do revestimento, outra importante atividade do tecido epitelial é a secreção, seja por células de epitélios de revestimento, seja por células epiteliais que se reúnem para constituir estruturas especializadas em secreção, que são as glândulas. Algumas células epiteliais, como as células mioepiteliais, são capazes de contração.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS EPITELIAIS

Os epitélios são constituídos por células poliédricas, isto é, células que têm muitas faces. Essas células são justapostas, e, entre elas, há pouca substância extracelular. As células epiteliais geralmente aderem firmemente umas às outras por meio de junções intercelulares. Essa característica torna possível que essas células se organizem como folhetos que revestem a superfície externa e as cavidades do corpo ou que se organizem em unidades secretoras.

A forma das células epiteliais varia muito, desde células colunares altas até células pavimentosas – achatadas como ladrilhos –, com todas as formas intermediárias entre essas duas. A sua forma poliédrica deve-se ao fato de as células serem justapostas, formando folhetos ou aglomerados tridimensionais. Um fenômeno semelhante seria observado se balões de borracha inflados fossem comprimidos em um espaço limitado.

O núcleo dos vários tipos de células epiteliais tem forma característica, variando de esférico até alongado ou elíptico. A forma dos núcleos geralmente acompanha a forma das células; assim, células cuboides costumam ter núcleos esféricos e células pavimentosas têm núcleos achatados. Nos núcleos alongados, o maior eixo do núcleo é sempre paralelo ao eixo principal da célula. Como geralmente não se podem distinguir os limites entre as células epiteliais por meio de microscopia de luz, a forma dos seus núcleos dá, indiretamente, uma ideia bastante precisa sobre a forma das células. A forma e a posição dos núcleos também são de grande utilidade para se determinar se as células epiteliais estão organizadas em camada única ou em várias camadas.

Praticamente todos os epitélios estão apoiados sobre tecido conjuntivo. No caso dos epitélios que revestem as cavidades de órgãos ocos (principalmente nos sistemas digestório, respiratório e urinário), essa camada de tecido conjuntivo recebe o nome de lâmina própria. A porção da célula epitelial voltada para o tecido conjuntivo é denominada porção basal ou polo basal, enquanto a extremidade oposta, geralmente voltada para uma cavidade ou espaço, é denominada porção apical ou polo apical; a superfície desta última região é chamada superfície livre. As superfícies de células epiteliais que confrontam células adjacentes são denominadas superfícies laterais. Essas superfícies normalmente se continuam com a superfície que forma a base das células, sendo então denominadas superfícies basolaterais.

► Lâminas basais e membranas basais

Entre as células epiteliais e o tecido conjuntivo subjacente há uma delgada lâmina de moléculas chamada lâmina basal. Essa estrutura só é visível ao microscópio eletrônico, aparecendo como uma camada elétron-densa que mede 20 a 100 nm de espessura, formada por uma delicada rede de delgadas fibrilas (lâmina densa). As lâminas basais podem ainda apresentar camadas elétron-lucentes em um ou em ambos os lados da lâmina densa, chamadas de lâminas lúcidas. Os componentes principais das lâminas basais são colágeno tipo IV, as glicoproteínas laminina e entactina e proteoglicanos (p. ex., perlecan, um proteoglicano de heparam sulfato). A lâmina basal se prende ao tecido conjuntivo por meio de fibrilas de ancoragem constituídas por colágeno tipo VII (Figura 4.1). As lâminas basais entre as camadas de células epiteliais muito

próximas entre si, como nos alvéolos pulmonares e nos glomérulos renais, são mais espessas, pois resultam da fusão das lâminas basais de cada uma das camadas de células epiteliais.

Lâminas basais existem não só em tecidos epiteliais, mas também onde outros tipos de células entram em contato com tecido conjuntivo. Ao redor de células musculares, células adiposas e células de Schwann, a lâmina basal forma uma barreira que limita ou controla a troca de macromoléculas entre essas células e o tecido conjuntivo.

Os componentes das lâminas basais são secretados pelas células epiteliais, musculares, adiposas e de Schwann. Em alguns casos, fibras reticulares (produzidas por células do tecido conjuntivo) estão intimamente associadas à lâmina basal, constituindo a lâmina reticular (ver Figura 4.1 B).

As lâminas basais têm várias funções; uma das principais é promover a adesão das células epiteliais ao tecido conjuntivo subjacente. Elas também são importantes: para filtrar moléculas; influenciar a polaridade das células; regular a proliferação e a diferenciação celular pelo fato de se ligarem a fatores de crescimento; influir no metabolismo celular; organizar as proteínas nas membranas plasmáticas de células adjacentes, afetando a transdução de sinais através dessas membranas; servir como caminho e suporte para migração de células. A lâmina basal parece conter informações necessárias para algumas interações célula–célula, como a reinervação de células musculares desnervadas; nesse caso, a lâmina basal ao redor das células musculares é necessária para o estabelecimento de novas junções neuromusculares.

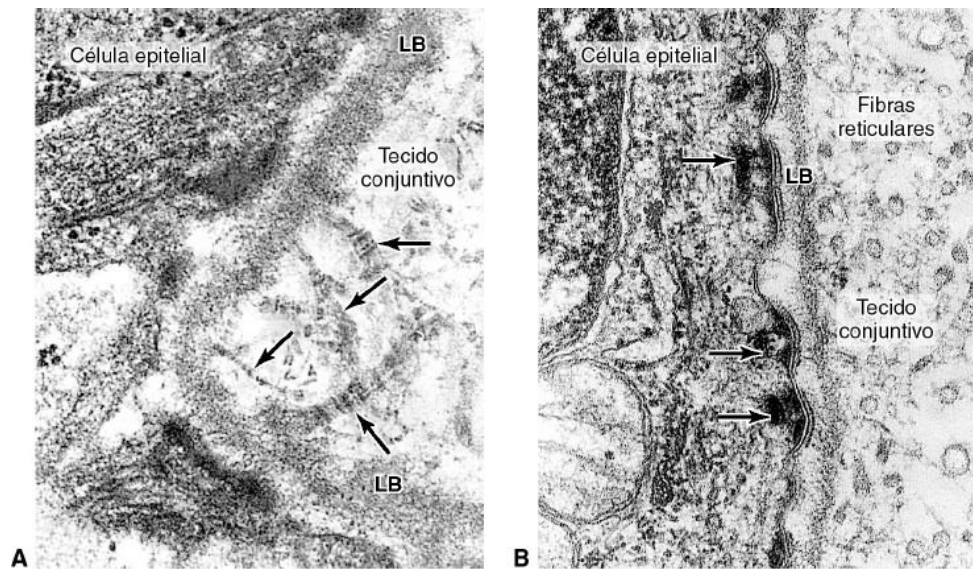



FIGURA 4.1 Eletromicrografias de um pequeno trecho da junção entre o tecido epitelial e o tecido conjuntivo em pele humana. **A.** Fibrilas de ancoragem (*setas*) com bandeamento característico, encontradas no tecido conjuntivo, parecem se inserir na lâmina basal (LB). (54.000×. Cortesia de F.M. Guerra Rodrigo.) **B.** Exemplo típico de uma membrana basal, formada pela associação de uma lâmina basal (LB) com uma lâmina reticular contendo fibras reticulares. Na base da célula epitelial em contato com a lâmina basal há vários hemidesmossomos (*setas*). (80.000×.)

O nome membrana basal é usado para denominar uma camada situada abaixo de epitélios, visível ao microscópio de luz e que se cora pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS, do inglês *periodic acid-Schiff*). A Figura 4.2 mostra um exemplo de membranas basais encontradas no rim. A membrana basal que se vê ao microscópio de luz é mais espessa que a lâmina basal, pois inclui algumas das proteínas que se situam no tecido conjuntivo próximo à lâmina basal. Nem todos os estudiosos concordam com o uso das expressões “membrana basal” e “lâmina basal”, e ambas são às vezes usadas indiscriminadamente, causando bastante confusão.

Neste livro, emprega-se “lâmina basal” para indicar a lâmina densa e a presença eventual de uma lâmina rara, estruturas vistas ao microscópio eletrônico. “Membrana basal” refere-se, neste livro, à faixa mais espessa vista ao microscópio de luz.

ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE BASOLATERAL DAS CÉLULAS EPITELIAIS

► Interdigitações

Várias estruturas associadas à membrana plasmática contribuem para a coesão e a comunicação entre as células. Elas são encontradas na maioria dos tecidos, mas são muito abundantes em epitélios e, por isso, serão descritas neste capítulo. As células epiteliais apresentam uma intensa adesão mútua, e, para separá-las, são necessárias forças mecânicas relativamente grandes. Essa coesão varia com o tipo de epitélio, mas é especialmente desenvolvida naqueles sujeitos a fortes trações e pressões, como no caso da pele. A adesão entre células é em parte devida à ação coesiva dos membros de uma família de glicoproteínas transmembrana chamadas caderinas. As caderinas perdem a sua capacidade de promover adesividade na ausência de Ca^{2+}. Outra maneira de aumentar a adesão entre as células é por meio de dobras das membranas que se encaixam nas dobras das membranas de células adjacentes; são as chamadas interdigitações das membranas (Figura 4.3).

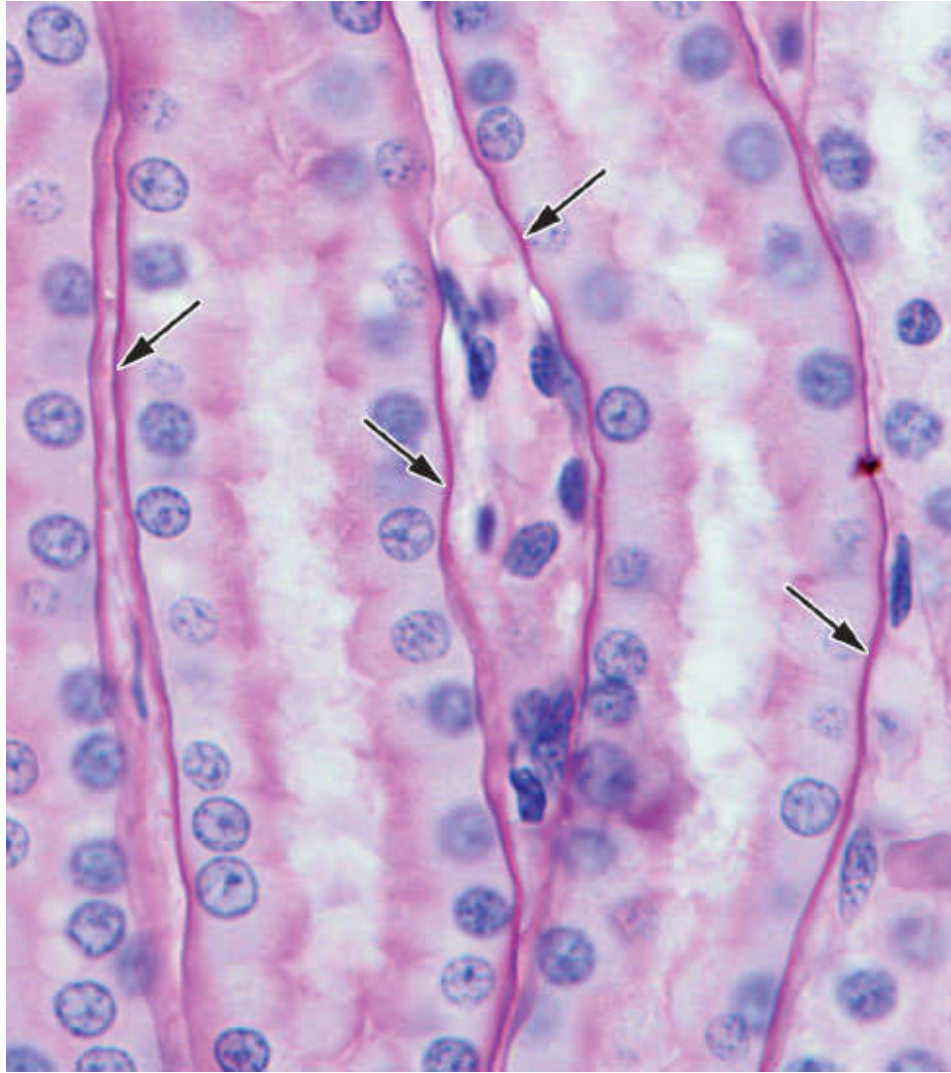



FIGURA 4.2 Corte de rim que mostra as membranas basais (*setas*) situadas em torno do epitélio de túbulos renais. (PAS-hematoxilina. Médio aumento.)

▶ Junções intercelulares | Junções de oclusão

As membranas laterais de muitos tipos de células epiteliais exibem várias especializações, que constituem as junções intercelulares. Os vários tipos de junções servem não só como

locais de adesão, mas eventualmente também como vedantes – prevenindo o fluxo de materiais pelo espaço intercelular – e ainda podem oferecer canais para a comunicação entre células adjacentes. Do ponto de vista funcional, as junções podem ser classificadas como junções de adesão (zônulas de adesão, hemidesmossomos e desmossomos), junções impermeáveis (zônulas de oclusão) e junções de comunicação (junções comunicantes ou junções *gap*). Em muitos epitélios, várias junções são encontradas em uma sequência constante do ápice para a base da célula.

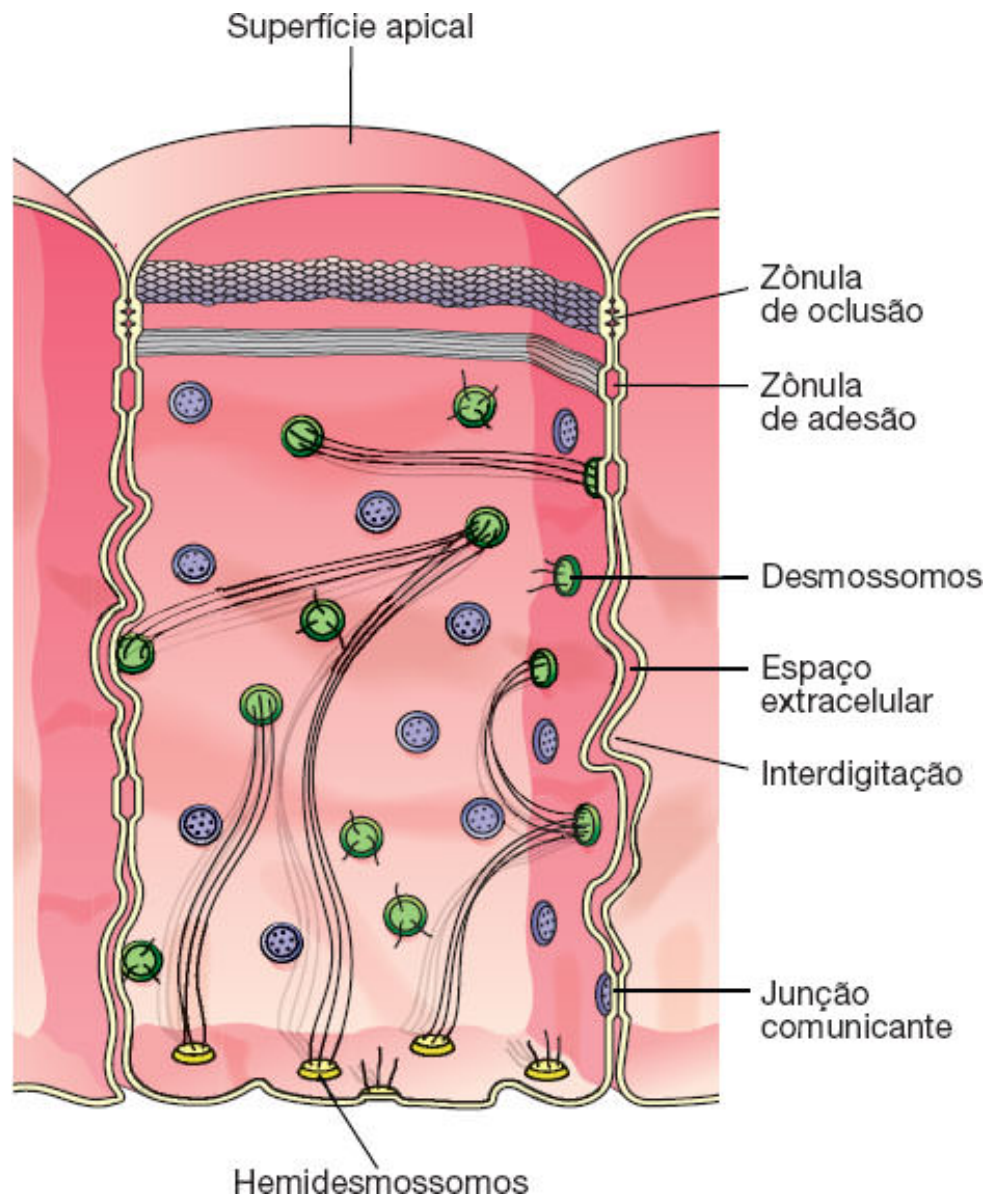



FIGURA 4.3 Principais estruturas que participam da coesão entre células epiteliais. O desenho mostra uma célula epitelial do epitélio intestinal e porções de duas células adjacentes. O conteúdo das células foi esvaziado para mostrar a superfície interna de suas membranas. Locais em que os folhetos externos das membranas plasmáticas de células adjacentes se fundem formam a zônula de oclusão. A zônula de oclusão e a zônula de adesão formam faixas contínuas em torno do ápice da célula, enquanto desmossomos e junções comunicantes se distribuem pela membrana como placas isoladas. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić, 1979.)

As junções estreitas ou zônulas de oclusão costumam ser as junções mais apicais dessa sequência, isto é, as junções mais próximas da superfície apical da célula (ver Figura 4.3). O termo “zônula” indica que a junção forma uma faixa ou cinturão que circunda a célula completamente, e “oclusão” se refere à adesão das membranas que ocorre nessas junções, vedando o espaço intercelular. Ao microscópio eletrônico de transmissão, pode-se ver a fusão dos folhetos externos de membranas adjacentes (Figura 4.4). Essa fusão é feita entre locais salientes dos folhetos externos das membranas de células adjacentes.

► Junções intercelulares | Junções de adesão

Em muitos epitélios, o tipo seguinte de junção encontrado na sequência do ápice para a base da célula é a zônula de adesão (ver Figuras 4.3 e 4.4). Essa junção circunda toda a célula e contribui para a aderência entre células adjacentes. Uma característica importante dessa junção é a inserção de numerosos filamentos de actina em placas de material elétron-denso contidas no citoplasma subjacente à membrana da junção. Os filamentos fazem parte da trama terminal, uma rede de filamentos de actina, filamentos intermediários e espectrina existente no citoplasma apical de muitas células epiteliais (Figura 4.5).

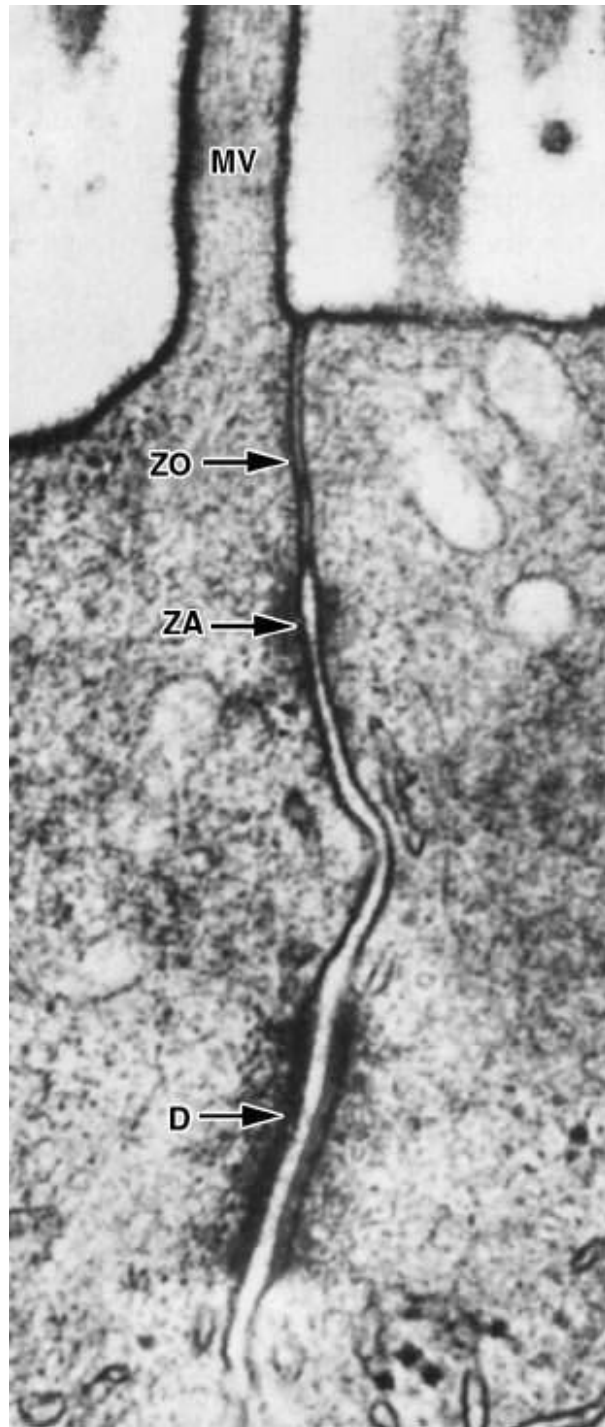



FIGURA 4.4 A eletromicrografia de células do revestimento epitelial do intestino mostra um complexo unitivo com sua zônula de oclusão (ZO) e zônula de adesão (ZA), além de um desmossomo (D). Um microvilo (MV) é visível na superfície apical da célula. (80.000×.)

PARA SABER MAIS

Permeabilidade das zônulas de oclusão e formação de compartimentos

A quantidade de locais de fusão de membranas que formam a zônula de oclusão depende do tipo e da localização do epitélio e tem uma grande correlação com a permeabilidade do epitélio. Epitélios com um ou poucos locais de fusão (p. ex., nos túbulos proximais do rim) são mais permeáveis à água e aos solutos do que epitélios com numerosos locais de fusão (p. ex., a bexiga urinária). Assim, a função principal da junção estreita é promover uma vedação que dificulta muito o movimento de materiais entre células epiteliais (chamado de via paracelular), tanto do ápice para a base como da base para o ápice. As zônulas de oclusão participam, portanto, da formação de compartimentos funcionais delimitados por epitélios, fenômeno que será visto novamente mais adiante neste capítulo.

Ao conjunto de zônula de oclusão e zônula de adesão que circunda toda a parede lateral da região apical de muitos tipos de células epiteliais se dá o nome de complexo unitivo.

Outro tipo de junção intercelular muito comum em células epiteliais é o desmossomo ou mácula de adesão (ver Figuras 4.3 e 4.4). Desmossomos também são encontrados entre as membranas de células musculares cardíacas. O desmossomo é uma estrutura complexa, em forma de disco, contida na superfície de uma célula, e que é sobreposta a uma estrutura idêntica observada na superfície da célula adjacente. As membranas celulares nessa região são planas, paralelas e geralmente separadas por uma distância um pouco maior (cerca de 30 nm) que os habituais 20 nm.

No lado interno (citoplasmático) da membrana do desmossomo de cada uma das células, há uma placa circular chamada placa de ancoragem, composta de pelo menos 12 proteínas. Em células epiteliais, filamentos intermediários de queratina presentes no citoplasma se inserem nas placas de ancoragem ou então formam alças que retornam ao citoplasma; isto é mostrado no esquema da Figura 4.3. Uma vez que os filamentos intermediários de queratina do citoesqueleto são muito fortes, os desmossomos promovem uma adesão bastante firme entre as células. Em células não epiteliais, os filamentos intermediários ancorados em desmossomos não são constituídos de queratina, mas de outras proteínas, como desmina ou vimentina. Proteínas da família da caderina participam da adesão provida por desmossomos. Essa adesividade pode ser abolida *in vitro* pela remoção de Ca^{2+} do meio. Como os desmossomos têm forma de botão, eles nunca formam zônulas.

Hemidesmossomos podem ser encontrados na região de contato entre alguns tipos de células epiteliais e sua lâmina basal (ver Figura 4.1 B). Essas junções têm a estrutura de metade de um desmossomo e prendem a célula epitelial à lâmina basal. Nos desmossomos as placas de ancoragem contêm principalmente caderinas, enquanto nos hemidesmossomos as placas contêm integrinas, uma família de proteínas transmembrana que podem agir como receptores para macromoléculas da matriz extracelular, tais como laminina e colágeno tipo IV.

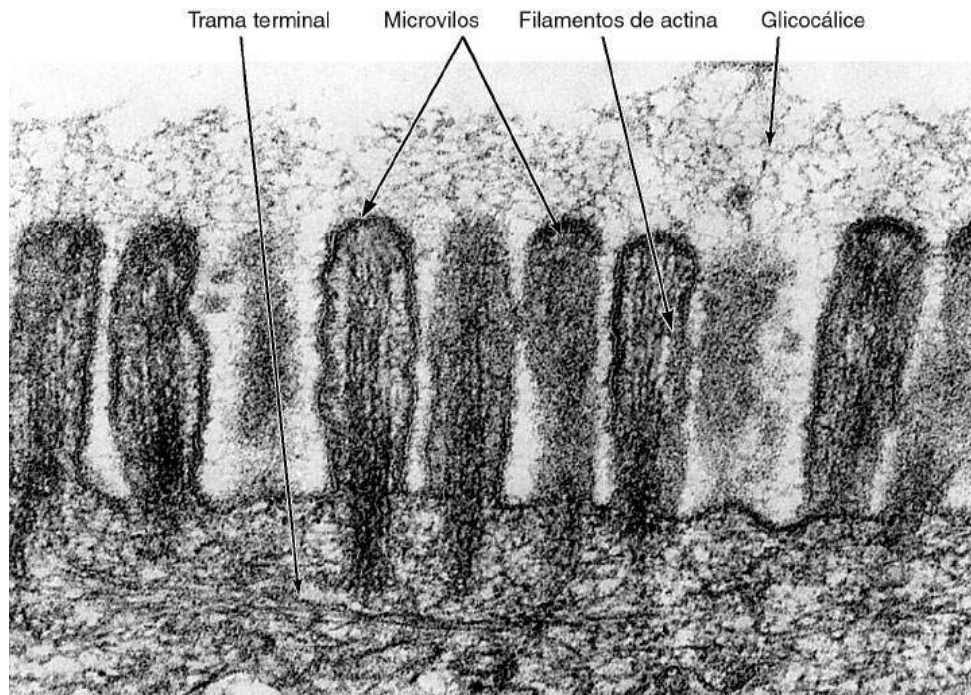



FIGURA 4.5 Eletromicrografia da região apical de uma célula epitelial do intestino. Note a trama terminal, composta principalmente de uma rede de filamentos de actina. Observam-se também filamentos de actina que percorrem o interior dos microvilos. Uma espessa capa extracelular (glicocálice) está presa à membrana dos microvilos. A trama terminal é constituída de filamentos de actina e espectrina inseridos na zônula de adesão. (45.000×.)

▶ Junções intercelulares | Junções comunicantes

Junções comunicantes (junções *gap*) podem existir praticamente em qualquer local das membranas laterais das células epiteliais. Essas junções são também encontradas em outros tecidos, sendo o músculo esquelético uma exceção. Ao microscópio eletrônico, essas junções se caracterizam pela grande proximidade (2 nm) das membranas de células adjacentes (Figura 4.6 A e C). Por meio da técnica de criofratura, observa-se que essas junções

são formadas por porções de membrana plasmática nas quais há agregados de partículas intramembranosas reunidas em forma de placa (Figura 4.6 B).

As junções comunicantes tornam possível o intercâmbio de moléculas com massa molecular de até cerca de 1.500 Da. Moléculas de sinalização como monofosfato de adenosina (AMP) e monofosfato de guanosina (GMP) cíclicos, íons e alguns hormônios podem atravessar essas junções, fazendo com que as células de muitos órgãos trabalhem de maneira coordenada em lugar de agirem como unidades independentes. As junções comunicantes, por exemplo, participam da coordenação das contrações do músculo cardíaco.

PARA SABER MAIS

Estrutura molecular da junção comunicante

As proteínas da junção comunicante, chamadas conexinas, organizam-se em grupos de seis moléculas (hexâmeros) em torno de um poro hidrófilo de aproximadamente 1,5 nm de diâmetro. Esse conjunto, chamado conexon, é a unidade estrutural da junção, a qual é formada por dezenas ou centenas desses conexons. Conexons de uma célula se alinham com conexons de células adjacentes de modo a formar canais hidrófilos entre as duas células (ver Figura 4.6 A). As conexinas constituem uma família de várias proteínas com distribuição diferente nas várias células e formam canais com propriedades fisiológicas distintas.

ESPECIALIZAÇÕES DA SUPERFÍCIE APICAL DAS CÉLULAS EPITELIAIS

A superfície livre de muitos tipos de células epiteliais apresenta modificações com a função de aumentar sua superfície ou mover partículas.

► Microvilos

Quando observadas ao microscópio eletrônico, a maioria das células dos vários tecidos mostra pequenas projeções do citoplasma, denominadas microvilos ou microvilosidades. Essas projeções em forma de dedos, de número muito variado, podem ser curtas ou longas. As células que exercem intensa absorção, como as do epitélio de revestimento do intestino delgado e dos túbulos proximais dos rins, apresentam centenas de microvilos (ver Figura 4.5). Cada microvilo mede aproximadamente 1 μm de comprimento e 0,08 μm de espessura, e no seu interior há feixes de filamentos de actina (Figuras 4.5 e 4.7), os quais, por meio de várias outras proteínas, mantêm ligações cruzadas entre si e ligações com a membrana plasmática do microvilo.

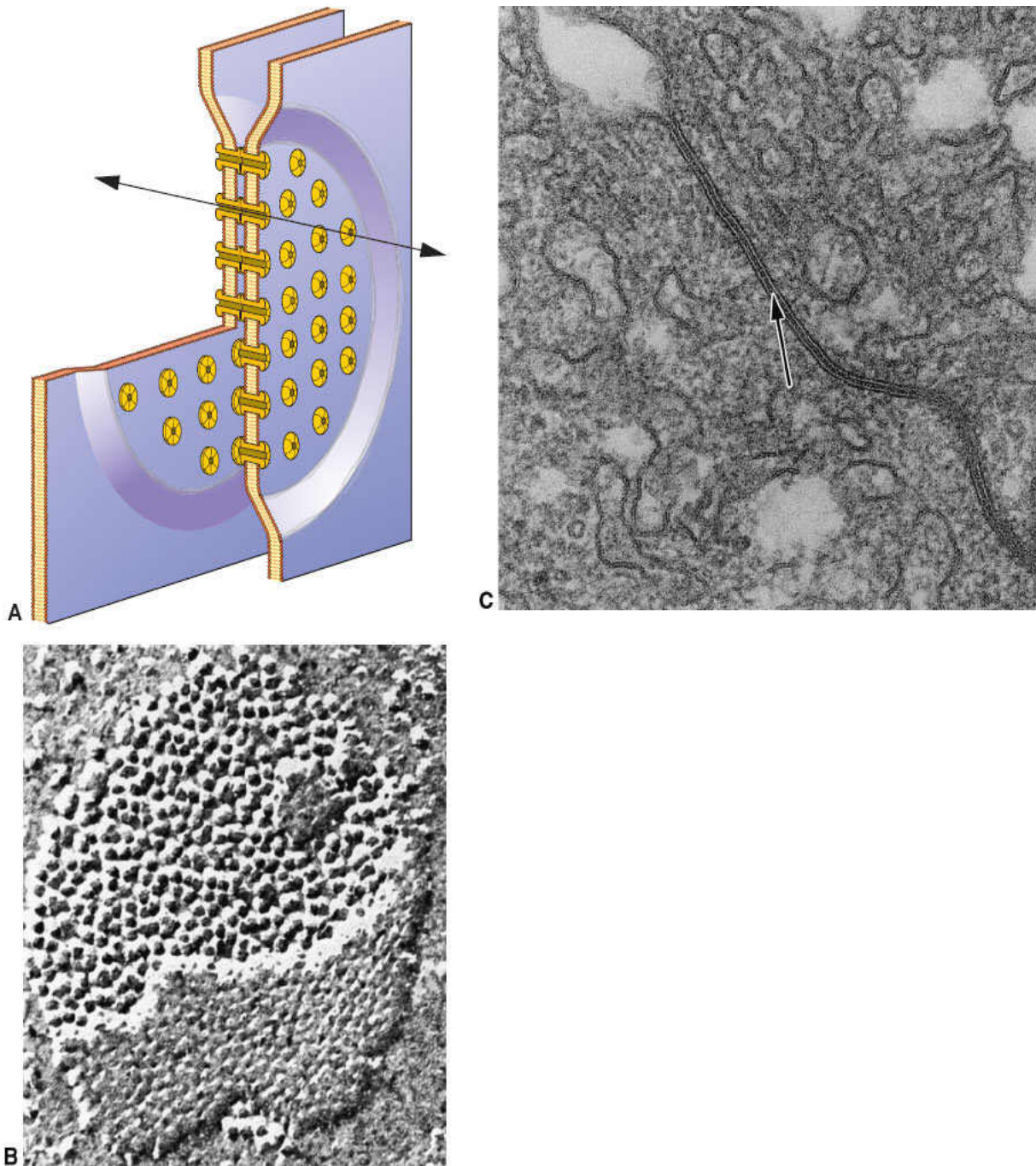



FIGURA 4.6 Junção comunicante (junção *gap*). **A.** Porções de membranas de duas células adjacentes formando uma junção comunicante. A junção é formada por pares de partículas – uma partícula de cada par está presente em cada célula; a partícula é composta de seis subunidades proteicas que atravessam a membrana da célula. Essas partículas formariam "túneis" (*seta*) com diâmetro aproximado de 1,5 nm, que possibilitam a passagem de substâncias de célula para célula. **B.** Membrana que contém junção comunicante observada em uma

preparação de criofratura. A junção é formada por um aglomerado de partículas proteicas intramembranosas que provavelmente correspondem às partículas que contêm os “túneis”. (45.000×.) **C.** A longa linha formada por linhas acessórias é uma junção comunicante entre duas células de fígado de rato. Na junção, as membranas das duas células estão separadas por um espaço de 2 nm de espessura (*seta*). (193.000×.) (**A.** Reproduzida, com autorização, de Staehelin e Hull, 1978. Copyright 1978 de Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados. **B.** Cortesia de P. Pinto da Silva. **C.** Cortesia de M.C. Williams.)

Nas células que exercem intensa absorção por sua superfície apical, o glicocálice é mais espesso, e o conjunto formado por glicocálice e microvilos é visto facilmente ao microscópio de luz, sendo chamado de borda em escova ou borda estriada (Figura 4.8; ver também Figura 1.18).

► Estereocílios

Estereocílios são prolongamentos longos e imóveis, que, na verdade, são microvilos longos e ramificados (Figura 4.9). Não devem ser confundidos com os verdadeiros cílios, que são prolongamentos móveis. Os estereocílios aumentam a área de superfície da célula, facilitando o movimento de moléculas para dentro e para fora da célula. São comuns em células do revestimento epitelial do epidídimo e do ducto deferente.

► Cílios e flagelos

Os cílios são prolongamentos dotados de motilidade, encontrados na superfície de alguns tipos de células epiteliais

(Figura 4.10). Eles medem de 5 a 10 μm de comprimento e 0,2 μm de diâmetro. Os cílios são envolvidos pela membrana plasmática e contêm dois microtúbulos centrais, cercados por nove pares de microtúbulos periféricos. Os dois microtúbulos dos pares periféricos são unidos entre si (Figura 4.11).

Os cílios estão inseridos em corpúsculos basais situados no ápice das células, logo abaixo da membrana (ver Figura 4.11). A estrutura dos corpos basais é análoga à dos centríolos (ver Capítulo 2, *Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma*).

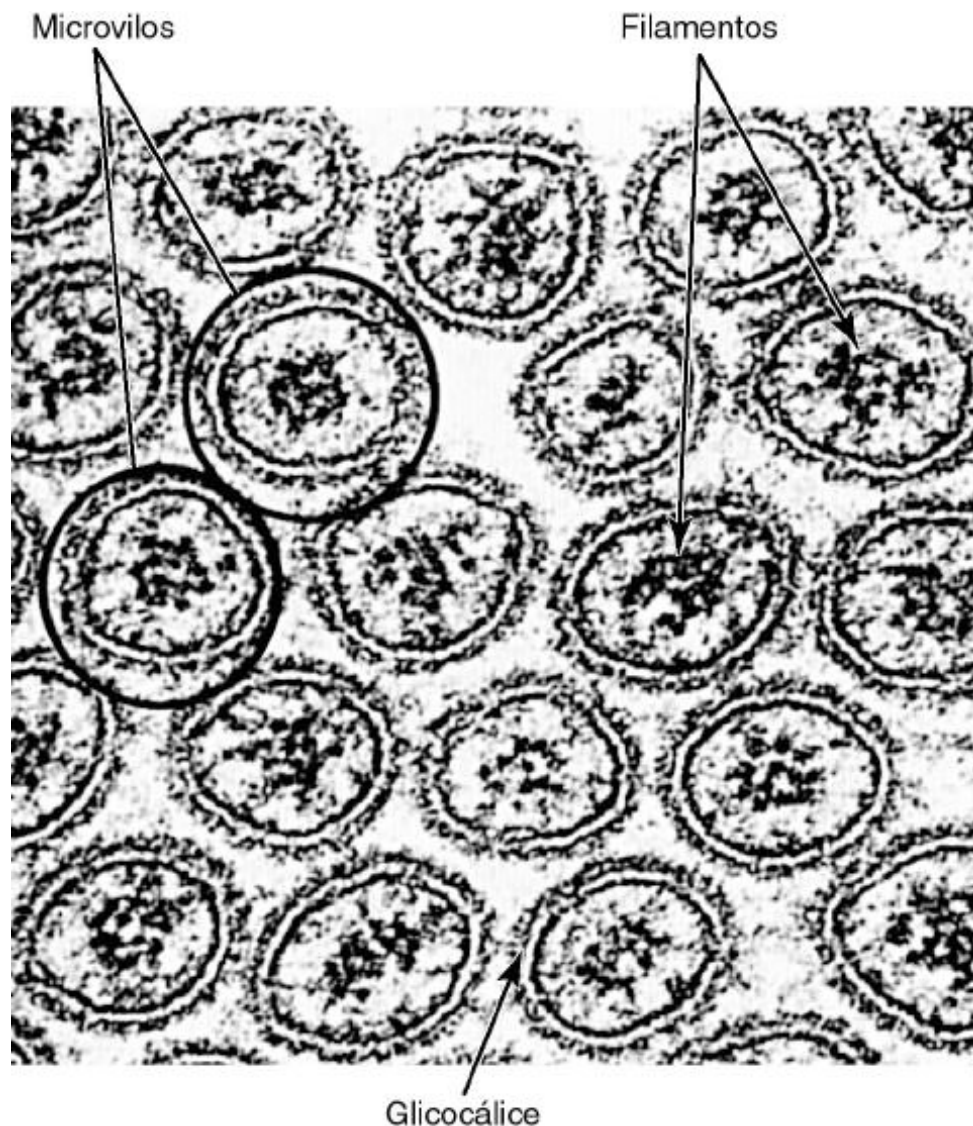



FIGURA 4.7 Eletromicrografia de microvilos de uma célula do epitélio intestinal, seccionados transversalmente. No seu interior há filamentos de actina cortados transversalmente. Note que, nas membranas de alguns microvilos, podem-se observar muito bem as unidades de membrana formadas por duas linhas escuras e uma faixa clara no centro. A membrana dos microvilos é recoberta por uma camada de glicocálice que aparece como uma delgada camada granulosa. (100.000×.)

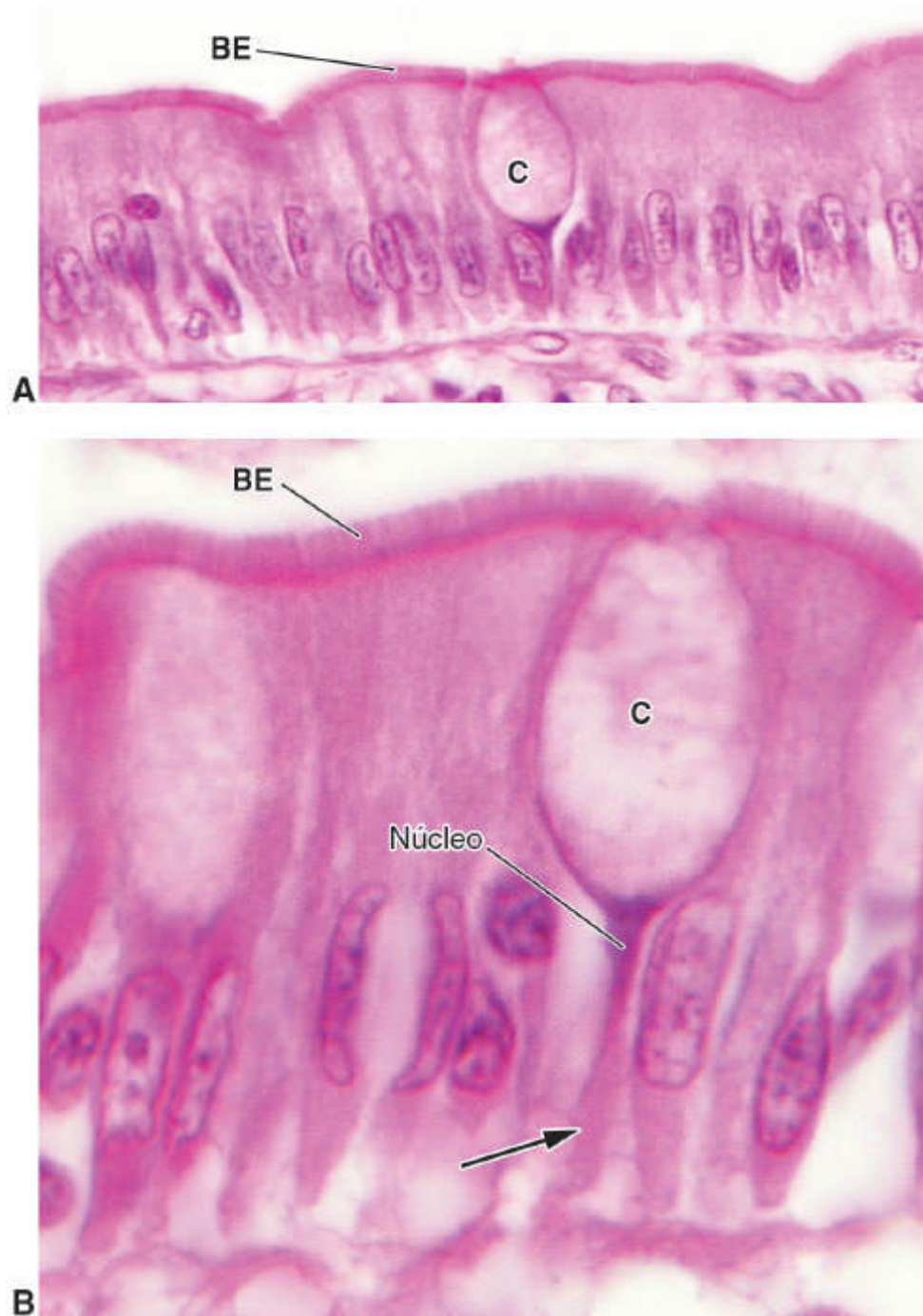



FIGURA 4.8 Trecho de um epitélio simples colunar do revestimento interno do intestino. **A.** Na superfície apical das células epiteliais, há uma faixa mais fortemente corada, denominada borda estriada (BE). Observe uma célula secretora chamada caliciforme (C), uma glândula unicelular. (Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.) **B.** Um detalhe deste epitélio mostra a borda estriada (BE) e uma célula caliciforme na qual se observa a porção que contém a

secreção (C) e a porção alongada do citoplasma que contém o núcleo (*seta*). (HE. Grande aumento.)

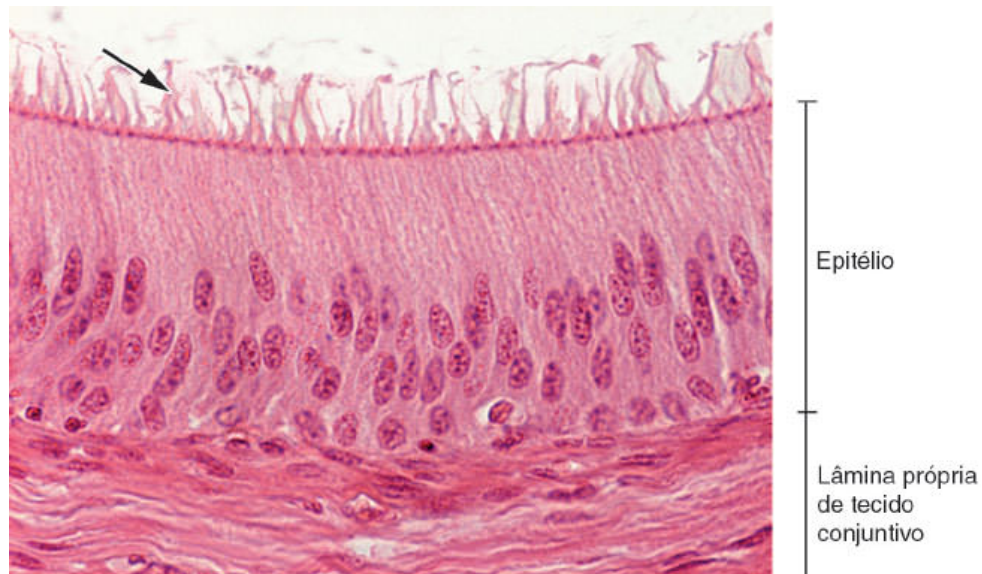



FIGURA 4.9 Porção do epitélio do ducto do epidídimo. Trata-se de um epitélio do tipo pseudoestratificado, pois é formado por células de tamanhos diferentes, comprovado pela distribuição dos núcleos em diferentes alturas do epitélio, sem constituírem camadas distintas. Suas células têm longos estereocílios (*seta*), projeções imóveis de comprimentos variados que aumentam a superfície livre do epitélio. (HE. Médio aumento.)

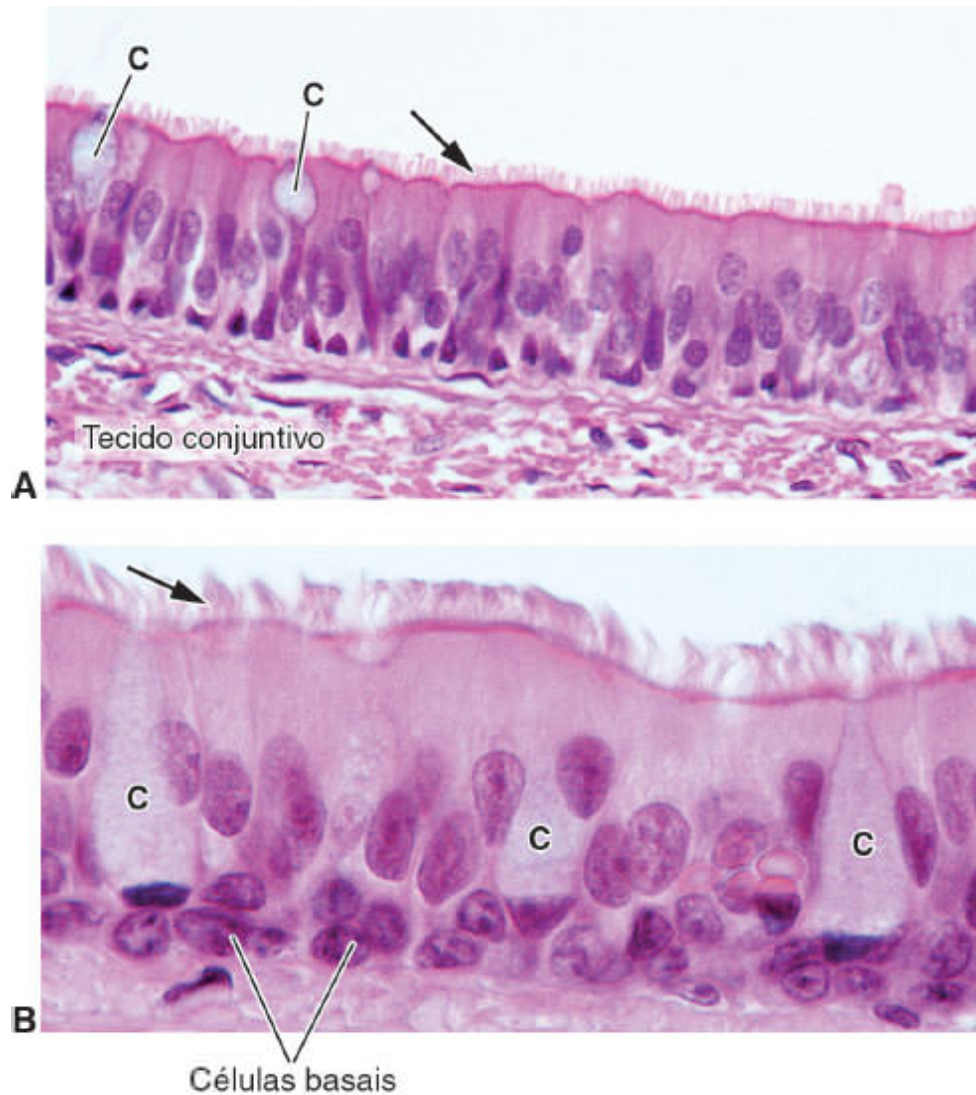



FIGURA 4.10 Epitélio pseudoestratificado prismático da traqueia. É constituído de células que têm comprimentos diferentes; seus núcleos se distribuem em diferentes alturas do epitélio sem formar camadas distintas. As células mais curtas são chamadas células basais, e várias dessas células podem ser vistas em **B**. Esse epitélio é ciliado (*setas*) e contém glândulas unicelulares, chamadas células caliciformes (C). (HE. **A.** Médio aumento. **B.** Grande aumento.)

Os cílios exibem um rápido movimento de vaivém. O movimento ciliar de um conjunto de células de um epitélio é frequentemente

coordenado para possibilitar que uma corrente de fluido ou de partículas seja impelida em uma direção ao longo da superfície do epitélio. Trifosfato de adenosina (ATP) é a fonte de energia para o movimento ciliar. Calcula-se que cada célula ciliada da traqueia tenha aproximadamente 250 cílios.

A estrutura dos flagelos, que no corpo humano são encontrados somente em espermatozoides, é semelhante à dos cílios, porém os flagelos são mais longos e limitados a um por célula.

TIPOS DE EPITÉLIOS

Os epitélios são divididos em dois grupos principais, de acordo com a sua estrutura, o arranjo de suas células e a sua função principal: epitélios de revestimento e epitélios glandulares. Essa divisão é um pouco arbitrária e tem finalidades didáticas, pois há epitélios de revestimento nos quais todas as células secretam (p. ex., o epitélio que reveste a cavidade do estômago), ou em que há algumas células glandulares espalhadas entre as células de revestimento (p. ex., as células caliciformes produtoras de muco no epitélio dos intestinos e da traqueia).

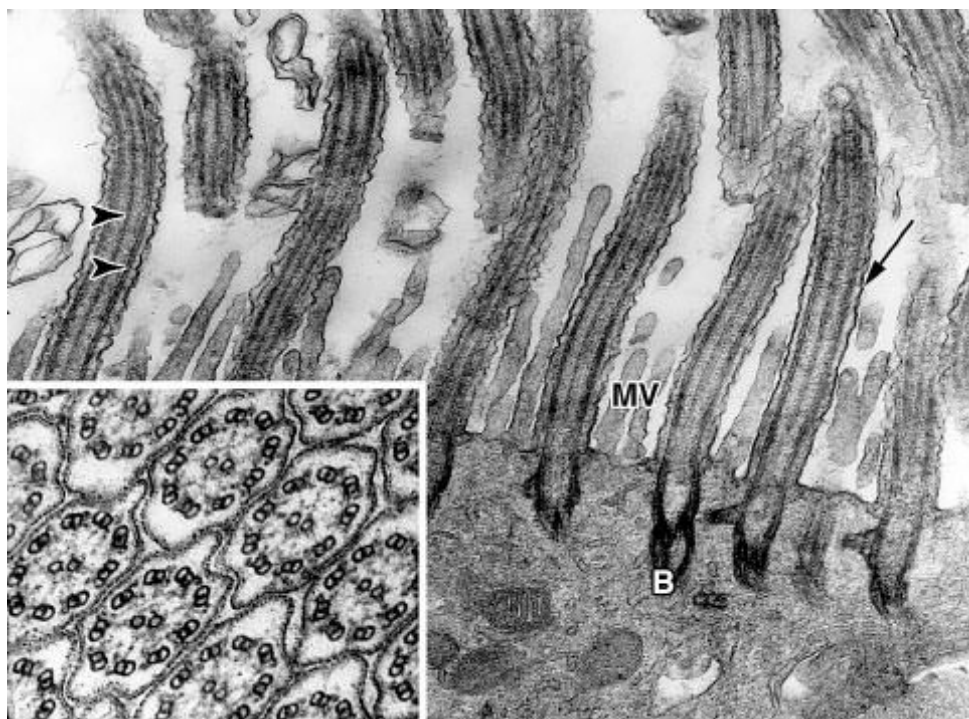



FIGURA 4.11 Eletromicrografia da porção apical de uma célula epitelial ciliada. Cílios aparecem seccionados longitudinalmente. As *pontas de setas* indicam um microtúbulo central e um periférico do cílio. A *seta* indica a membrana plasmática que envolve os cílios. Cada cílio se origina de um corpúsculo basal (B). (59.000×.) *No destaque (à esquerda)*: cílios seccionados transversalmente. O padrão 9 + 2 (um par central e nove pares periféricos) de cada cílio é bastante evidente (80.000×.) (Reproduzida, com autorização, de Junqueira e Salles, 1975.)

► Epitélios de revestimento

Nos epitélios de revestimento, as células se dispõem em folhetos que cobrem a superfície externa do corpo ou que revestem as cavidades internas, as grandes cavidades do corpo, o lúmen dos vasos sanguíneos, o lúmen de todos os órgãos ocos, tubos de diversos calibres. Esses epitélios são classificados de acordo com o número de camadas de células que constituem esses folhetos

epiteliais e conforme as características morfológicas das suas células (Tabela 4.2). Nos epitélios simples (Figura 4.12), o folheto epitelial é constituído por uma só camada de células e, nos epitélios estratificados, por mais de uma camada (Figura 4.13). O epitélio do tipo pseudoestratificado é colocado em uma categoria especial (ver mais adiante).

De acordo com a forma das suas células, o epitélio simples pode ser pavimentoso, cúbico ou prismático, sendo este último também denominado colunar ou cilíndrico. As células do epitélio simples pavimentoso são achatadas como se fossem ladrilhos, e seus núcleos são alongados. Esse epitélio reveste o lúmen dos vasos sanguíneos e linfáticos, constituindo o que se denomina endotélio. Reveste também as grandes cavidades do corpo, como as cavidades pleural, pericárdica e peritoneal, recobrindo também os órgãos contidos nessas cavidades. Nessa localização, esse epitélio também é denominado mesotélio (Figura 4.14). As células do epitélio simples cúbico são cuboides e seus núcleos são arredondados. É encontrado, por exemplo, na superfície externa do ovário e formando a parede de pequenos ductos excretores de muitas glândulas (Figura 4.15). No epitélio simples prismático (também conhecido como colunar ou cilíndrico), as células são alongadas, sendo o maior eixo das células perpendicular à membrana basal. Os núcleos são alongados, elípticos e acompanham o maior eixo da célula. Constitui, por exemplo, o revestimento do lúmen intestinal e do lúmen da vesícula biliar (Figura 4.16). Alguns epitélios simples prismáticos são ciliados, como, por exemplo, na tuba uterina, onde ajudam no transporte de espermatozoides.

Tabela 4.2

Classificação dos epitélios de revestimento.

Quanto ao número de camadas de células	Quanto à forma das células	Exemplos de localização	Funções principais
Simples (uma camada)	Pavimentoso	Revestimento de vasos (endotélio); revestimento das cavidades pericárdica, pleural, peritoneal (mesotélio)	Proteção das vísceras (mesotélio); transporte ativo por pinocitose (mesotélio e endotélio); secreção de moléculas biologicamente ativas (endotélio)
	Cúbico	Revestimento externo do ovário; ductos excretores, de glândulas; folículos tireoidianos	Revestimento, secreção
	Prismático ou colunar	Revestimento do lúmen do intestino e da vesícula biliar	Proteção, lubrificação, absorção, secreção
Pseudoestratificado (camadas de células com núcleos em diferentes alturas; todas as células se apoiam na lâmina basal, mas nem todas alcançam a superfície)	Prismático ou colunar	Revestimento da traqueia, dos brônquios, da cavidade nasal	Proteção, secreção, transporte por cílios de partículas aderidas ao muco nas passagens respiratórias
Estratificado (duas ou mais camadas)	Pavimentoso queratinizado (superfície seca)	Epiderme	Proteção, previne perda de água
	Pavimentoso não queratinizado (superfície úmida)	Boca, esôfago, vagina, canal anal	Proteção, previne perda de água

	Cúbico	Glândulas sudoríparas, folículos ovarianos em crescimento	Proteção, secreção
	Transição	Bexiga, ureteres, cálices renais	Proteção, distensibilidade
	Prismático ou colunar	Membrana conjuntiva do olho	Proteção

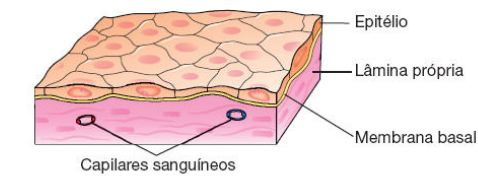
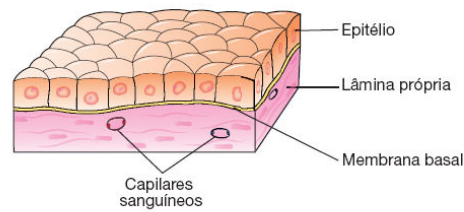



FIGURA 4.12 Tipos de epitélios de revestimento simples e epitélio pseudoestratificado. **A.** Epitélio simples pavimentoso. **B.** Epitélio simples cúbico. **C.** Epitélio simples colunar, também chamado simples cilíndrico. **D.** Epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. Os epitélios estão apoiados no tecido conjuntivo subjacente, ambos separados entre si por uma membrana basal.

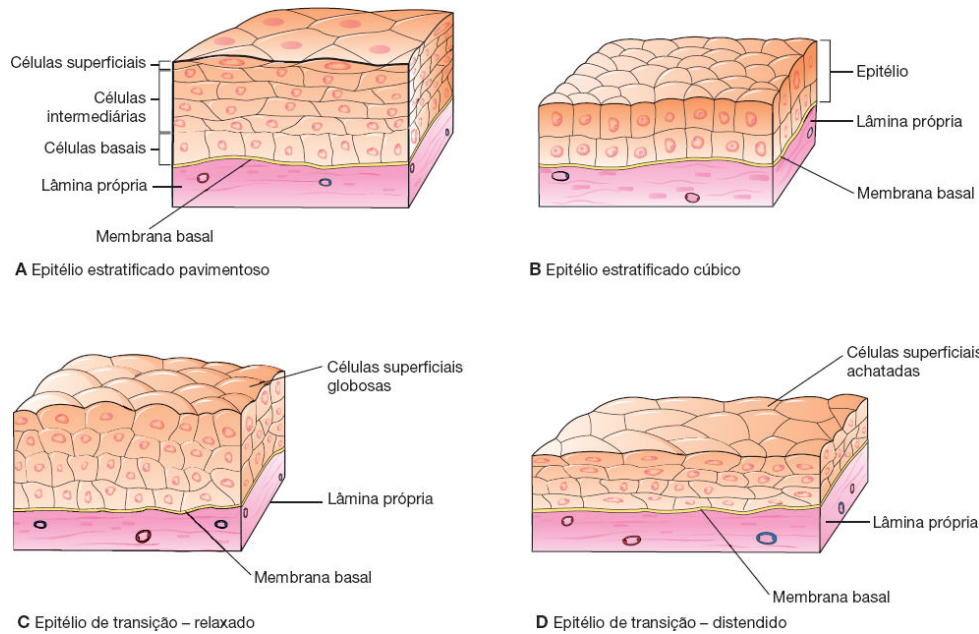



FIGURA 4.13 Tipos de epitélios de revestimento estratificados. **A.** Epitélio estratificado pavimentoso. **B.** Epitélio estratificado cúbico. **C** e **D.** Epitélio de transição.

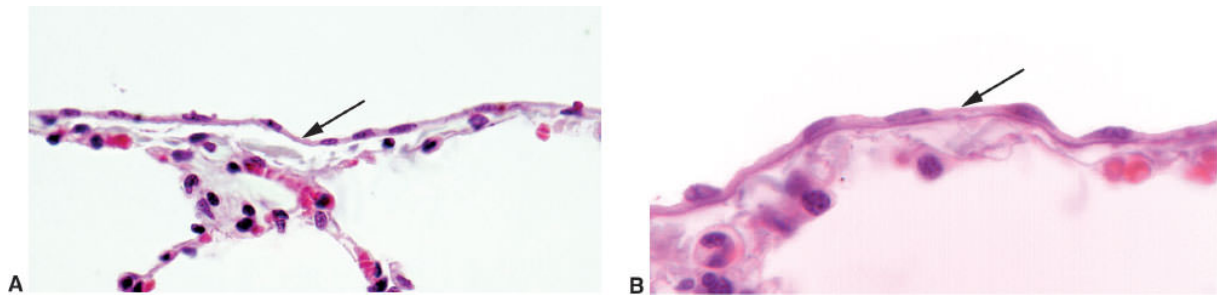



FIGURA 4.14 Epitélio simples pavimentoso formado por uma camada de células achatadas, bastante delgadas (*setas*) e com núcleos alongados. Essa imagem é do epitélio que reveste externamente o pulmão, sendo, portanto, um mesotélio. (**A.** Médio aumento. **B.** Grande aumento.)

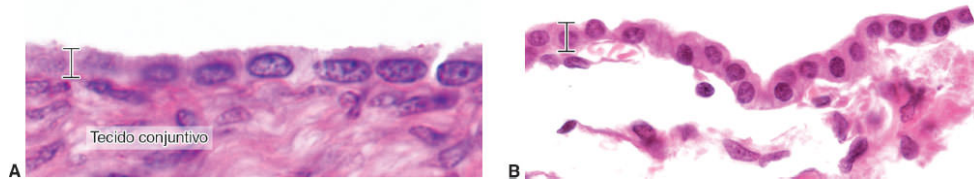



FIGURA 4.15 Epitélio simples cúbico cujas células são cuboides e os núcleos, arredondados. A espessura do epitélio está indicada em **A** e **B**. **A.** Revestimento do ovário. **B.** Plexo corioide. (HE. Médio aumento.)

O epitélio estratificado é classificado em cúbico, prismático, pavimentoso ou de transição, de acordo com a forma das suas células. Os epitélios estratificados cúbico e prismático são raros no organismo. O cúbico é encontrado, por exemplo, em curtos trechos de ductos excretores de glândulas, e o prismático, por exemplo, na conjuntiva do olho. Veja um exemplo na Figura 4.17.

As células do epitélio estratificado pavimentoso se distribuem em várias camadas, e a forma das células depende de onde as células se situam. As células epiteliais mais próximas ao tecido conjuntivo (chamadas células basais) são geralmente cúbicas ou prismáticas. Essas células migram lentamente para a superfície do epitélio, mudando sua forma: elas gradativamente se tornam alongadas e achatadas como ladrilhos. O nome desse epitélio deriva, portanto, da forma das células de sua camada mais superficial. Essas células descamam, sendo substituídas pelas células que continuamente migram da base para a superfície (Figura 4.18). Esses epitélios revestem cavidades úmidas (p. ex., boca, esôfago, vagina), sujeitas a atrito e a forças mecânicas, e é mais corretamente denominado epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado. A superfície da pele, cuja superfície é seca, é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado.

Neste epitélio, as células das camadas mais superficiais morrem, perdem suas organelas e seu citoplasma é ocupado por grande quantidade de queratina (Figura 4.19). Essa camada de queratina confere grande proteção à superfície da pele e impede a perda de líquido pela pele. As células mortas descamam gradativamente da superfície.

O epitélio de transição reveste a bexiga urinária, o ureter e a porção inicial da uretra. É um epitélio estratificado no qual a forma das células da camada mais superficial varia com o estado de distensão ou relaxamento do órgão. Quando a bexiga está vazia, as células mais externas do epitélio são frequentemente globosas e de superfície convexa (Figura 4.20 A), também chamadas de células em abóbada. Quando a bexiga está cheia, o número de camadas parece diminuir, o epitélio se torna mais delgado e muitas células superficiais tornam-se achatadas (Figura 4.20 B).

FIGURA 4.16 Epitélio simples colunar. Observe a forma das células (são paralelepípedos) e de seus núcleos elípticos. A faixa escura na superfície do epitélio (*seta*) é uma borda estriada. (HE. Grande aumento.)

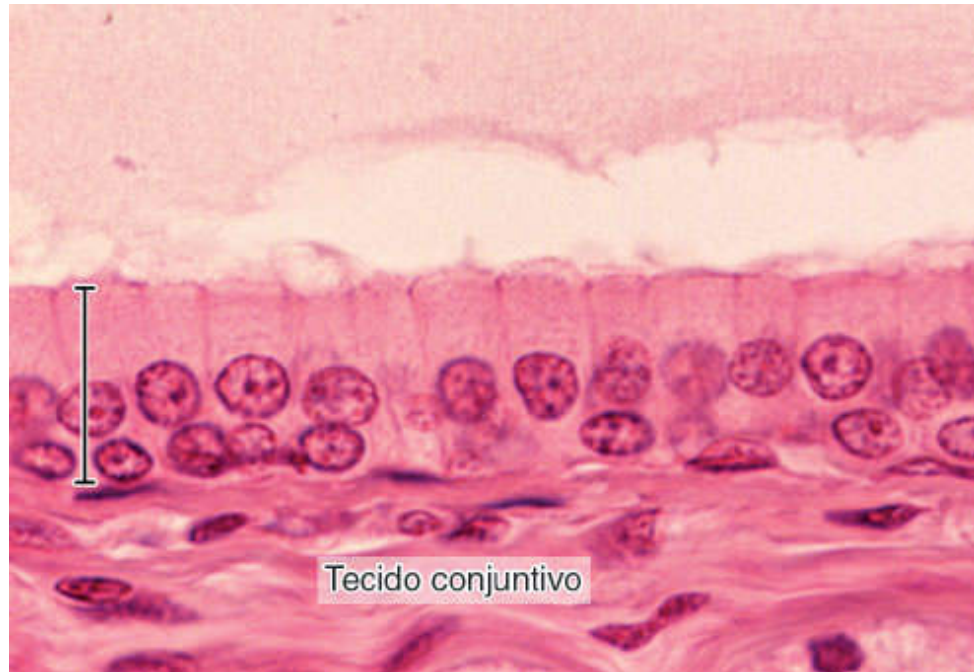



FIGURA 4.17 Epitélio estratificado cúbico/colunar de ducto excretor de glândula salivar. As células deste epitélio estão dispostas em duas camadas bastante distintas: a camada basal é de células cúbicas e a camada superficial, de células colunares. (HE. Grande aumento.)

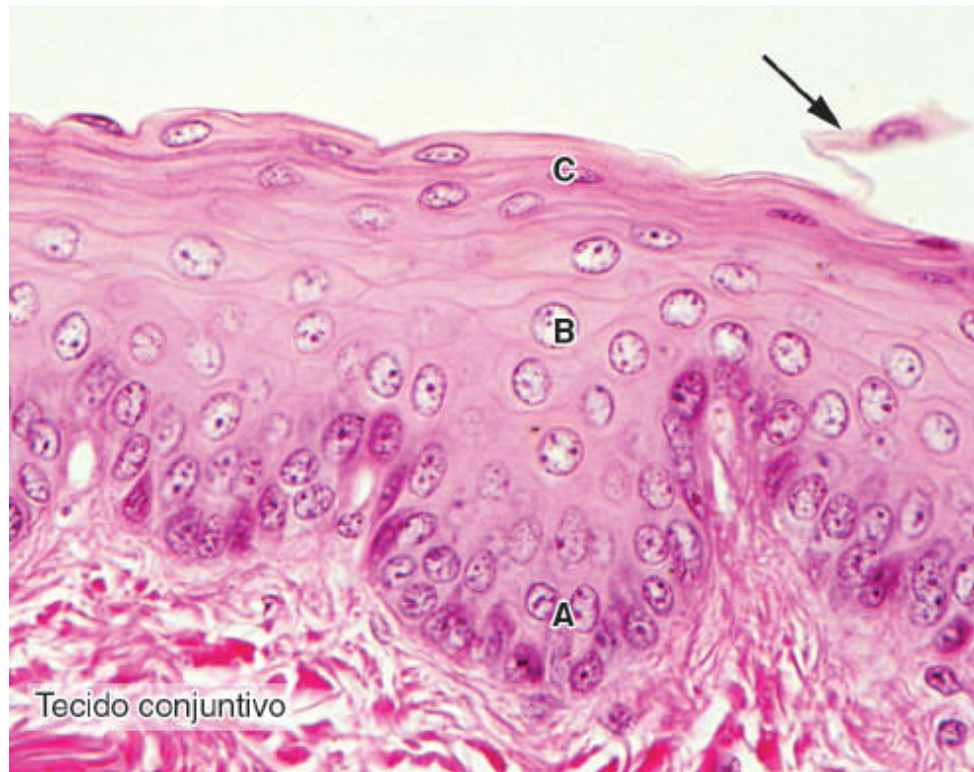



FIGURA 4.18 Epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado do esôfago. As células mais basais do epitélio (região A) são cuboides e se alongam à medida que migram para o meio do epitélio (região B), tornando-se ainda mais achatadas na superfície (região C). Descamação de uma célula superficial (*seta*). (HE. Grande aumento.)

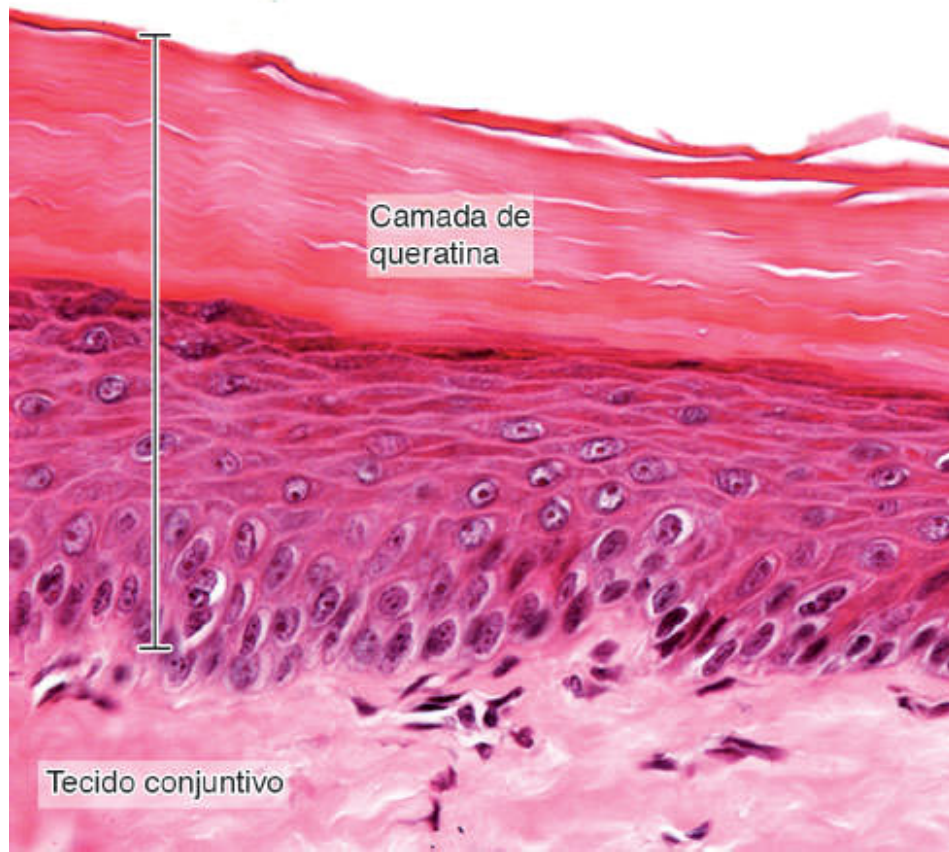



FIGURA 4.19 Epitélio estratificado pavimentoso queratinizado da pele. Observe as várias camadas de células. A forma das células varia conforme sua localização. São cuboides, na região basal, e, à medida que se afastam da base do epitélio, tornam-se poliédricas até ficarem achatadas na superfície do epitélio. A camada mais superficial, bastante corada, é formada por células mortas e contém muita queratina. *À direita* da camada de queratina, algumas lâminas mais superficiais de células mortas parecem estar descamando do epitélio. (HE. Médio aumento.)

O epitélio pseudoestratificado é assim chamado porque, embora seja formado por apenas uma camada de células, os núcleos são vistos em diferentes alturas do epitélio, parecendo estar em várias camadas. Todas as suas células estão apoiadas na lâmina basal, mas nem todas alcançam a superfície do epitélio, fazendo com que

a posição dos núcleos seja variável. O exemplo mais bem conhecido desse tecido é o epitélio pseudoestratificado prismático ciliado que reveste as passagens respiratórias mais calibrosas desde o nariz até os brônquios (ver Figura 4.10). Os cílios desse epitélio são úteis porque transportam para fora dos pulmões (em direção à faringe) poeira e microrganismos aspirados que aderem à superfície do epitélio. Esse epitélio é encontrado também no epidídimo (ver Figura 4.9). Veja novamente o epitélio cúbico/colunar estratificado (ver Figura 4.17) para poder compará-lo e reconhecer melhor o epitélio pseudoestratificado.

Um tipo especial de epitélio é constituído pelos neuroepitélios. São constituídos por células neuroepiteliais, células de origem epitelial que constituem epitélios com funções sensoriais especializadas (p. ex., as células das papilas gustativas e da mucosa olfatória).

► Epitélios glandulares

Os epitélios glandulares são constituídos por células especializadas na atividade de secreção. As células epiteliais glandulares podem sintetizar, armazenar e eliminar proteínas (p. ex., o pâncreas), lipídios (p. ex., a adrenal e as glândulas sebáceas) ou complexos de carboidrato e proteínas (p. ex., as glândulas salivares). As glândulas mamárias secretam todos os três tipos de substâncias. Menos comuns são as células de glândulas que têm baixa atividade sintética (p. ex., as glândulas sudoríparas), cuja secreção é constituída principalmente por substâncias transportadas do sangue ao lúmen da glândula. As moléculas a serem secretadas são em geral temporariamente armazenadas nas

células em pequenas vesículas envolvidas por uma membrana, chamadas de grânulos de secreção.

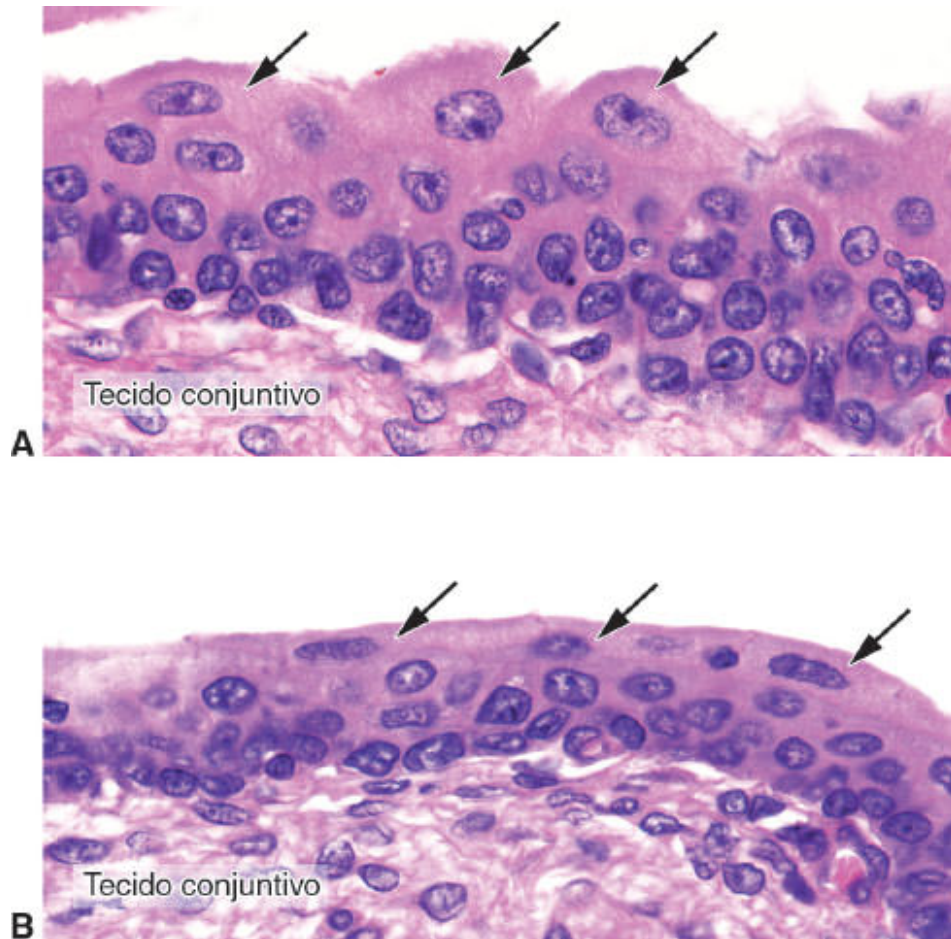



FIGURA 4.20 Epitélio de transição da bexiga. **A.** Quando a bexiga está vazia, muitas células superficiais têm superfície convexa em abóbada (*setas*). **B.** Quando a bexiga está cheia, as células superficiais tornam-se achatadas (*setas*). (HE. Médio aumento.)

► Tipos de glândulas

Os epitélios que constituem as glândulas do corpo podem ser classificados de acordo com vários critérios. Há glândulas

unicelulares e multicelulares. Um exemplo de glândula unicelular é a célula caliciforme, encontrada no revestimento do intestino delgado ou do sistema respiratório (ver Figuras 4.8 e 4.10, além de 1.18). O termo “glândula”, porém, é normalmente mais usado para designar agregados multicelulares, maiores e mais complexos de células epiteliais glandulares.

As glândulas propriamente ditas são sempre formadas a partir de epitélios de revestimento cujas células proliferam e invadem o tecido conjuntivo subjacente, após o que sofrem diferenciação adicional (Figura 4.21). As glândulas exócrinas mantêm sua conexão com o epitélio do qual se originaram. Essa conexão toma a forma de ductos tubulares constituídos por células epiteliais e, através desses ductos, as secreções são eliminadas, alcançando a superfície do corpo ou uma cavidade.

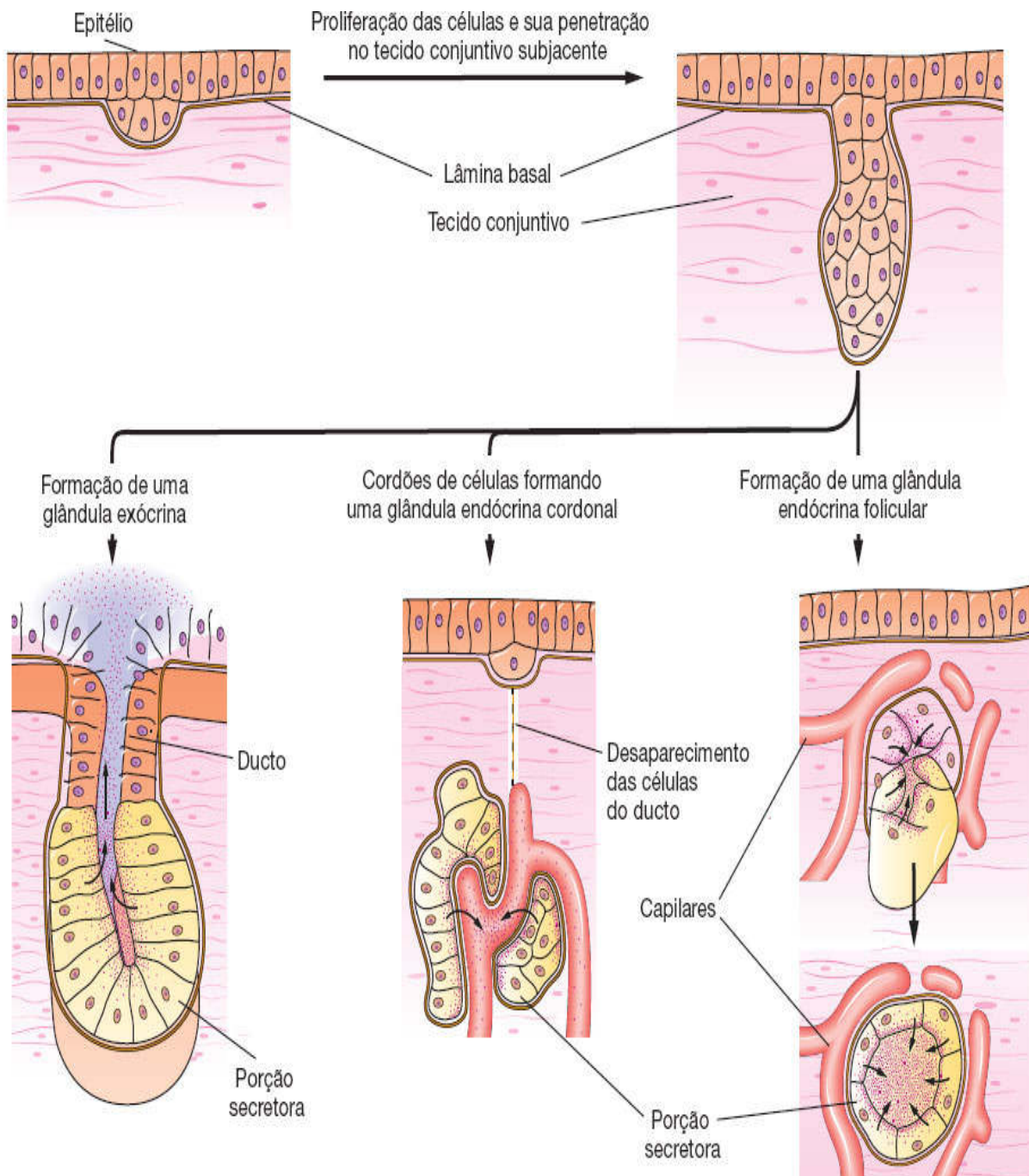



FIGURA 4.21 Formação de glândulas a partir de epitélios de revestimento. Células epiteliais proliferam e penetram no tecido conjuntivo. Elas podem ou não manter contato com a superfície da qual se originaram. Quando o contato é mantido, formam-se glândulas exócrinas; quando o contato é desfeito, são formadas glândulas endócrinas. As células das glândulas endócrinas podem estar organizadas em cordões ou em folículos. Os lumens dos folículos acumulam grande quantidade de secreção, enquanto as células dos cordões

geralmente armazenam pequenas quantidades de secreção no seu citoplasma. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

Nas glândulas endócrinas, a conexão com o epitélio é obliterada e reabsorvida durante o desenvolvimento. Essas glândulas, portanto, não têm ductos, e suas secreções são lançadas no sangue e transportadas para o seu local de ação pela circulação sanguínea. De acordo com a organização de suas células, podem ser diferenciados dois tipos de glândulas endócrinas. No primeiro tipo, as células formam cordões anastomosados, entremeados por capilares sanguíneos (ver Figura 4.21). Adrenal, paratireoide, lóbulo anterior da hipófise são exemplos de glândulas endócrinas cordonais. No segundo tipo, as células formam vesículas ou folículos preenchidos de material secretado (p. ex., a glândula tireoide; ver Figura 4.21).

As glândulas exócrinas sempre têm duas porções: uma porção secretora, constituída pelas células responsáveis pelo processo secretório, e ductos excretores, que transportam a secreção eliminada pelas células. As glândulas simples têm somente um ducto não ramificado, enquanto as glândulas compostas têm ductos ramificados. A organização celular da porção secretora representa um segundo critério para a classificação das glândulas exócrinas. Dependendo da forma de sua porção secretora, as glândulas simples podem ser tubulares (cuja porção secretora tem o formato de um tubo), tubulares enoveladas, tubulares ramificadas ou acinosas (cuja porção secretora é esférica ou arredondada) (Figura 4.22). As glândulas compostas podem ser tubulares, acinosas ou mistas tubuloacinosas (ver Figura 4.22). Alguns órgãos têm funções tanto endócrinas como exócrinas, e um só tipo de célula pode

funcionar de ambas as maneiras – por exemplo, no fígado, no qual células que secretam bile através de um sistema de ductos também secretam produtos na circulação sanguínea. Em outros órgãos, algumas células são especializadas em secreção exócrina e outras em secreção endócrina; no pâncreas, por exemplo, as células acinosas secretam enzimas digestivas na cavidade intestinal, enquanto as células das ilhotas de Langerhans secretam insulina e glucagon no sangue.

As unidades secretoras de algumas glândulas – glândulas mamárias, sudoríparas e salivares – são envolvidas por células mioepiteliais. São células ramificadas que contêm miosina e um grande número de filamentos de actina. Elas são capazes de contração, agindo na expulsão da secreção dessas glândulas.

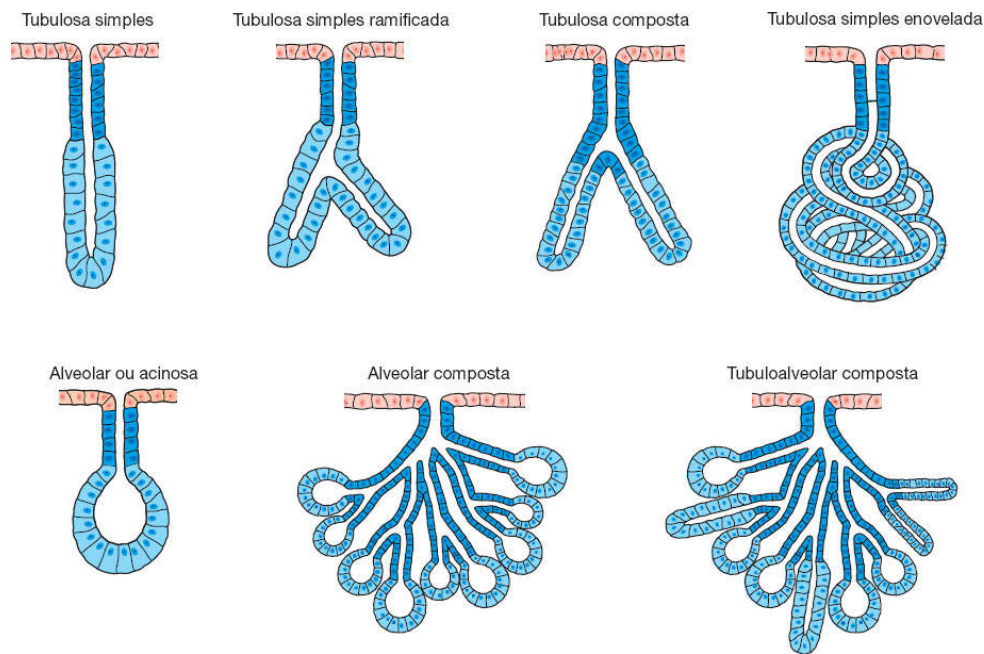



FIGURA 4.22 Principais tipos de glândulas exócrinas. As porções das glândulas constituídas por células secretoras estão mostradas em *azul-claro*, e os ductos excretores, em *azul-escuro*. Nas glândulas simples, os ductos não se dividem, ao contrário do que ocorre nas glândulas compostas. Quanto à divisão da porção

secretora, as glândulas podem ser classificadas em ramificadas e não ramificadas.

De acordo com o modo pelo qual os produtos de secreção deixam a célula, as glândulas podem ser classificadas em merócrinas, holócrinas ou apócrinas. Nas glândulas merócrinas (p. ex., o pâncreas), a secreção acumulada em grãos de secreção é liberada pela célula por meio de exocitose, sem perda de outro material celular. Nas glândulas holócrinas (p. ex., as glândulas sebáceas), o produto de secreção é eliminado juntamente com toda a célula, processo que envolve a destruição das células repletas de secreção. Um tipo intermediário é a secreção apócrina, encontrada na glândula mamária, em que o produto de secreção é descarregado junto com pequenas porções do citoplasma apical.

As grandes glândulas multicelulares normalmente são envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo; prolongamentos da cápsula chamados septos dividem a glândula em porções menores, chamadas lóbulos. Vasos sanguíneos e nervos penetram a glândula e se subdividem no interior dos septos. Muitos dos ductos maiores das glândulas também passam pelos septos.

► Ácinos serosos e túbulos mucosos

Dois tipos de glândulas multicelulares muito comuns e muito importantes são o ácino seroso e o túbulo mucoso.

Os ácinos serosos são pequenas porções secretoras formadas por células colunares ou piramidais. Apresentam um lúmen

bastante reduzido, o qual se continua por um ducto excretor (Figura 4.23). Em cortes, são vistos como estruturas arredondadas ou alongadas, dependendo do ângulo de corte (Figura 4.24 A). Os núcleos das células acinosas são arredondados e se situam na porção basal da célula (Figura 4.24 B). A região basal das células acinosas contém muito ácido ribonucleico (RNA) e se cora bem pela hematoxilina, enquanto a região apical é ocupada por grãos de secreção e, por essa razão, cora-se em rosa pela eosina. Mais adiante, será analisado o processo de secreção dessas células.

Os túbulos mucosos, como o nome indica, são estruturas alongadas, tubulares, às vezes únicas, às vezes ramificadas (Figura 4.25). Apresentam um lúmen dilatado que se continua com um ducto excretor. Suas células são largas, geralmente piramidais (Figura 4.26 A). Seus núcleos geralmente têm cromatina condensada e se coram fortemente pela hematoxilina. Esses núcleos costumam ficar “deitados” contra a base da célula (Figura 4.26 B). Ao contrário das células acinosas, seu citoplasma é pouco corado, em azul-claro.

Algumas glândulas (p. ex., a glândula salivar submandibular) são formadas tanto por ácinos serosos como por túbulos mucosos (ver Figura 4.22).

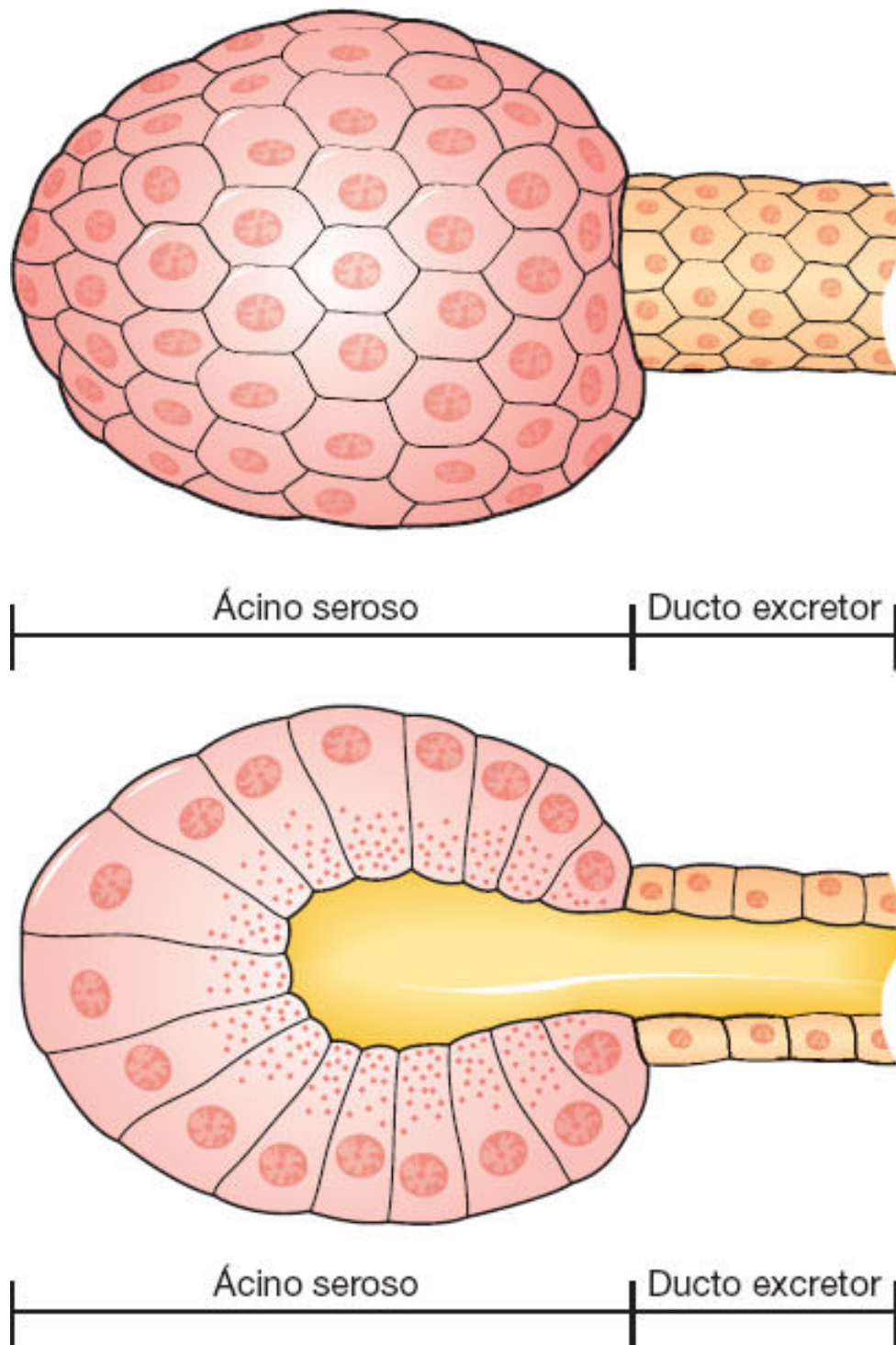



FIGURA 4.23 Desenho esquemático de um ácino seroso. O ácino é arredondado ou ovoide e é formado por um número variável de células piramidais. Seus núcleos são esféricos e se situam na porção basal da célula. A

porção apical da célula contém grãos de secreção. O lúmen do ácino é estreito e se continua com um estreito ducto excretor.

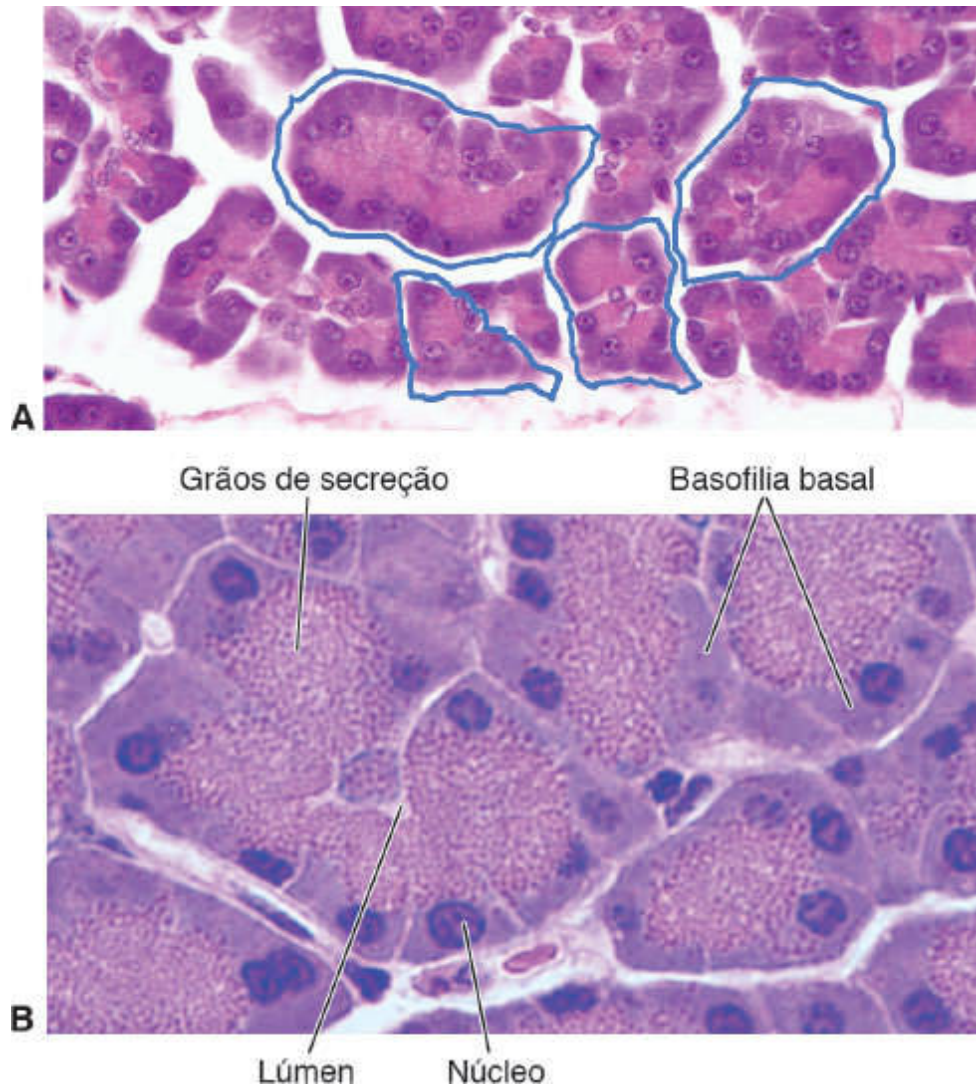



FIGURA 4.24 Corte de pâncreas, órgão formado por milhões de ácinos serosos. **A.**Ácinos seccionados em diferentes ângulos e por isso vistos com formas e tamanhos muito diferentes. Alguns ácinos estão ressaltados para facilitar seu reconhecimento. A porção basal de suas células contém muito RNA e é bem corada pela hematoxilina. A porção apical corada em *rosa* contém muitos grãos de secreção. **B.**Ácinos serosos em aumento maior. É possível observar detalhes dos núcleos redondos, da basofilia da porção basal das células e dos grãos de

secreção na porção apical. O lúmen dos ácinos é muito estreito. (HE. **A.** Médio aumento **B.** Grande aumento.)

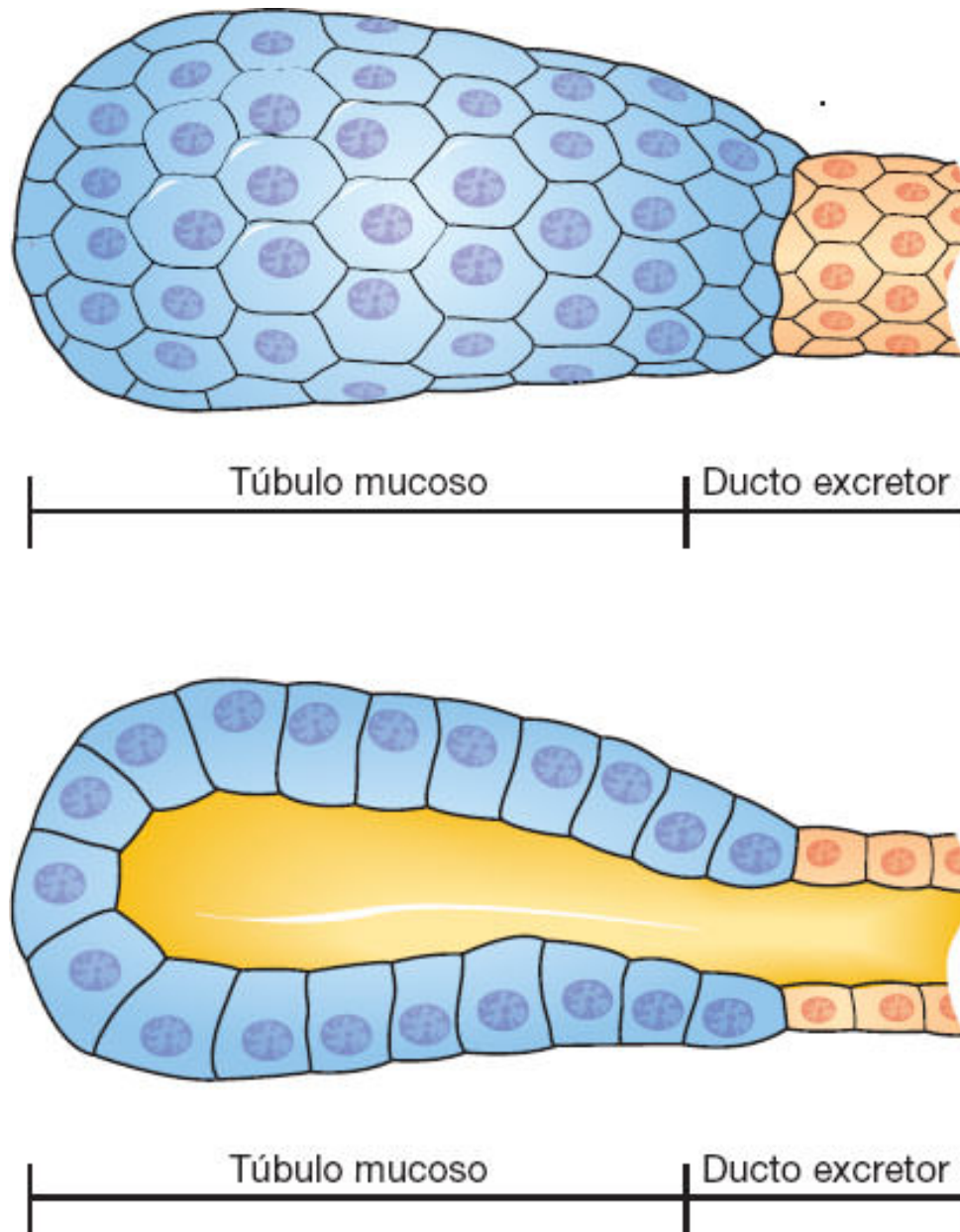



FIGURA 4.25 Desenho esquemático de um túbulo mucoso. A porção secretora tem forma tubular e pode ser ramificada. As células são piramidais ou prismáticas, e os núcleos de cromatina condensada, situados junto à superfície basal das células. O lúmen do túbulo é amplo.

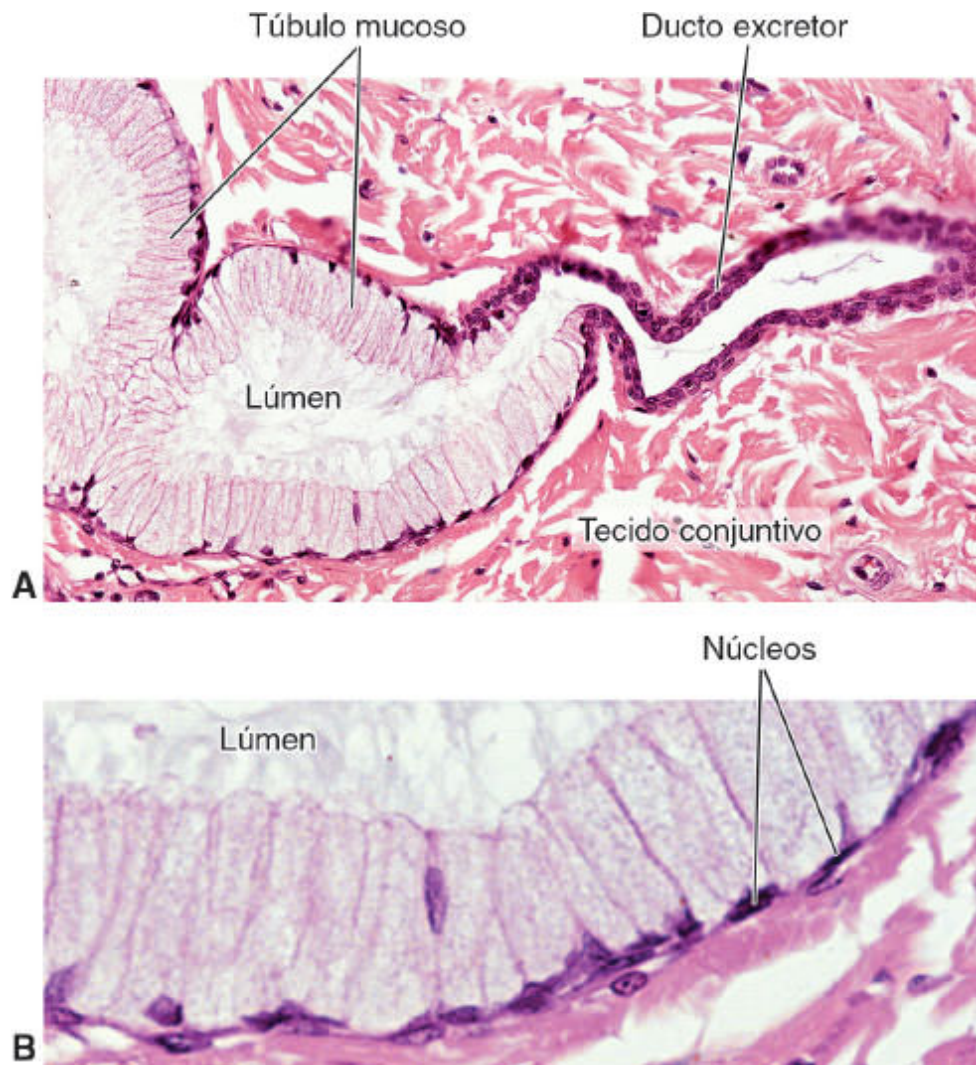



FIGURA 4.26 Túbulo mucoso da parede do esôfago. **A.** Em comparação com o ácino seroso, o túbulo mucoso é tubular, formado por células que se coram pouco, e tem um lúmen dilatado. **B.** Em aumento maior, podem-se observar detalhes das células com seus núcleos de cromatina densa rentes à superfície basal das células. (HE. **A.** Médio aumento **B.** Grande aumento.)

BIOLOGIA DOS TECIDOS EPITELIAIS

Conforme já mencionado, os tecidos epiteliais estão apoiados sobre um tecido conjuntivo, que serve não só para sustentar o epitélio, mas também para a sua nutrição, para trazer substâncias necessárias para as células glandulares produzirem secreção e para promover adesão do epitélio a estruturas subjacentes. A área de contato entre o epitélio e a lâmina própria pode ser aumentada pela existência de uma interface irregular entre os dois tecidos, sob forma de evaginações do conjuntivo, chamadas papilas. As papilas existem com maior frequência em tecidos epiteliais de revestimento sujeitos a forças mecânicas, como pele, língua e gengiva.

► Polaridade

Em muitas células epiteliais, a distribuição de organelas na porção do citoplasma apoiada na lâmina basal (polo basal da célula) é diferente das organelas encontradas no citoplasma da porção livre da célula (polo apical); a essa diferente distribuição, que é constante nos vários tipos de epitélios, dá-se o nome de polaridade das células epiteliais. Isso significa que diferentes partes dessas células podem ter diferentes funções. A membrana plasmática das células epiteliais pode ter composição molecular diferente em seus distintos polos.

Com raras exceções, os vasos sanguíneos não penetram nos epitélios e, portanto, todos os nutrientes das células epiteliais devem vir dos capilares sanguíneos existentes no tecido conjuntivo subjacente. Esses nutrientes se difundem pela lâmina basal e entram nas células epiteliais através da sua superfície basal e lateral (superfície basolateral), frequentemente por processos dependentes de energia. Receptores para mensageiros químicos (p. ex., hormônios, neurotransmissores) que influenciam a atividade

das células epiteliais estão localizados na superfície basolateral. Em células secretoras, frequentemente há organelas de síntese na porção basal, grãos de secreção na porção apical e complexo de Golgi entre essas duas regiões. Um bom exemplo desse tipo de polaridade é o das células dos ácinos serosos. Em células epiteliais que têm intensa atividade de absorção, a membrana apical pode ter proteínas integrais de membrana que são enzimas, como dissacaridases e peptidases, que completam a digestão de moléculas a serem absorvidas. A diferença molecular entre as várias porções da membrana é provavelmente mantida por junções estreitas que impedem que proteínas integrais da membrana de uma região passem para outra região.

► Inervação

A maioria dos tecidos epiteliais é ricamente inervada por terminações nervosas provenientes de plexos nervosos originários da lâmina própria. Todos conhecem a grande sensibilidade da córnea, o epitélio que cobre a superfície anterior do olho. Essa sensibilidade se deve ao grande número de fibras nervosas sensoriais que se ramificam entre células epiteliais da córnea. Além da inervação sensorial, o funcionamento de muitas células epiteliais secretoras depende de inervação que estimula ou inibe sua atividade.

► Renovação das células epiteliais

A maioria dos tecidos epiteliais são estruturas dinâmicas cujas células são continuamente renovadas por atividade mitótica. A taxa de renovação é variável; pode ser rápida em tecidos como no

epitélio intestinal, que é totalmente substituído a cada semana, ou lenta, como no fígado e no pâncreas. Em tecidos epiteliais de revestimento estratificados e pseudoestratificados, as mitoses ocorrem na camada basal do epitélio, a camada mais interna próxima à lâmina basal, onde se encontram as células-tronco desses epitélios. Nos epitélios estratificados, as novas células continuamente migram para a superfície ao mesmo tempo que células superficiais descamam.

HISTOLOGIA APLICADA

Metaplasia

Em determinadas condições atípicas, um tipo de tecido epitelial pode transformar-se em outro. Esse processo, quando reversível, é chamado metaplasia. Os exemplos seguintes ilustram esse processo:

- Em tabagistas que fumam grande quantidade de cigarros, o epitélio pseudoestratificado ciliado que reveste os brônquios pode transformar-se em epitélio estratificado pavimentoso
- Em indivíduos com deficiência crônica de vitamina A, os tecidos epiteliais existentes nos brônquios e na bexiga urinária são substituídos gradualmente por epitélio estratificado pavimentoso.

A metaplasia é uma modificação benigna. Ela não se restringe a tecidos epiteliais, podendo também ocorrer no tecido conjuntivo.

► Controle da atividade glandular

Normalmente, as glândulas são sensíveis tanto ao controle nervoso como ao endócrino. Um desses mecanismos, no entanto, geralmente predomina sobre o outro. A secreção no pâncreas exócrino, por exemplo, depende principalmente do estímulo dos hormônios secretina e colecistoquinina. As glândulas salivares, por outro lado, estão principalmente sob controle nervoso (ver Capítulo 15, *Sistema Digestório*). O controle endócrino e nervoso das glândulas se dá pela ação de substâncias chamadas de mensageiros químicos, para os quais as células secretoras têm receptores em suas membranas. Esses mensageiros são constituídos por hormônios ou por mediadores químicos liberados nas sinapses nervosas estabelecidas na superfície das células glandulares.

ALGUNS TIPOS CARACTERÍSTICOS DE CÉLULAS EPITELIAIS

► Células que transportam íons

Em mamíferos, a concentração do íon sódio (Na^+) no fluido extracelular é de 140 mmol/ℓ, enquanto a concentração intracelular é de 5 a 15 mmol/l. Além disso, o interior das células é eletricamente negativo em relação ao ambiente extracelular. Sob essas condições, Na^+ tenderia constantemente a difundir-se de fora para dentro da célula, a favor do gradiente elétrico e de concentração.

Todas as células têm a capacidade de transportar certos íons contra uma concentração e contra um gradiente de potencial elétrico, de um local menos concentrado para um local mais concentrado. Esse processo é chamado transporte ativo, e requer energia para que seja efetivo. Devemos distingui-lo da difusão passiva, que se dá a favor de um gradiente de concentração, isto é, de um local mais concentrado para um menos concentrado, e que não requer energia ou requer muito pouca energia.

Para manter baixas concentrações intracelulares de sódio, as células usam a energia armazenada no ATP para expulsar Na^+ ativamente da célula por meio de uma ATPase Na^+/K^+ que é ativada por Mg^{2+}, mecanismo chamado bomba de sódio (ou bomba de sódio/potássio). Algumas células epiteliais (p. ex., dos túbulos proximais e distais do rim e dos ductos estriados de glândulas salivares) usam a bomba de sódio para transferir sódio através do epitélio do ápice para a base; isto é conhecido como transporte transcelular.

A superfície apical das células dos túbulos proximais é permeável a Na^+, que entra livremente na célula. Para a manutenção do adequado equilíbrio elétrico e osmótico, quantidades equimolares de cloreto e água acompanham os íons Na^+ quando eles entram na célula. A superfície basal dessas células é muito pregueada (Figura 4.27) e, ao microscópio eletrônico, observam-se muitas invaginações da membrana plasmática. Além disso, há complexas interdigitações entre prolongamentos basais de células adjacentes. Entre as invaginações há muitas mitocôndrias que fornecem a energia (ATP) para a extrusão ativa de Na^+ da base da célula para o meio extracelular. Cloreto e água acompanham passivamente o sódio.

Desse modo, sódio é devolvido à circulação e, no caso dos túbulos renais, não é perdido em grande quantidade por meio da urina.

Junções estreitas têm um papel importante no processo de transporte. Em razão de sua relativa impermeabilidade a íons, água e moléculas grandes, elas impedem o retorno, pelo espaço entre as paredes laterais das células, de grande parte dos materiais transportados pelo epitélio. Caso contrário, muita energia seria desperdiçada.

O transporte de íons e o consequente fluxo de fluidos podem acontecer em direções opostas (apical → basal, basal → apical) em diferentes tecidos epiteliais.

No intestino, nos túbulos proximais do rim, nos ductos estriados das glândulas salivares e na vesícula biliar, a direção do fluxo é do ápice da célula para sua região basal. O fluxo tem direção oposta em outros epitélios, como no plexo corioide e no corpo ciliar do globo ocular. Em ambos os casos, as junções estreitas vedam as porções apicais dos espaços intercelulares das células e estabelecem compartimentos nos tecidos e órgãos (Figura 4.28).

► Células que transportam por pinocitose

Na maioria das células do corpo, moléculas existentes no meio extracelular são interiorizadas para o citoplasma por vesículas de pinocitose que se formam no plasmalema (Figura 4.29). Essa atividade ocorre de maneira intensa nos epitélios simples pavimentosos que revestem os capilares sanguíneos e linfáticos (chamados endotélios) (ver Figura 4.29) ou que revestem as cavidades de corpo (mesotélios). Excetuando-se abundantes

vesículas de pinocitose encontradas na sua superfície e citoplasma, essas células têm poucas organelas. Evidências experimentais indicam que essas células usam vesículas para transportar moléculas entre uma cavidade e o tecido conjuntivo em que se apoiam, e que esse transporte pode fluir através das células em ambas as direções.

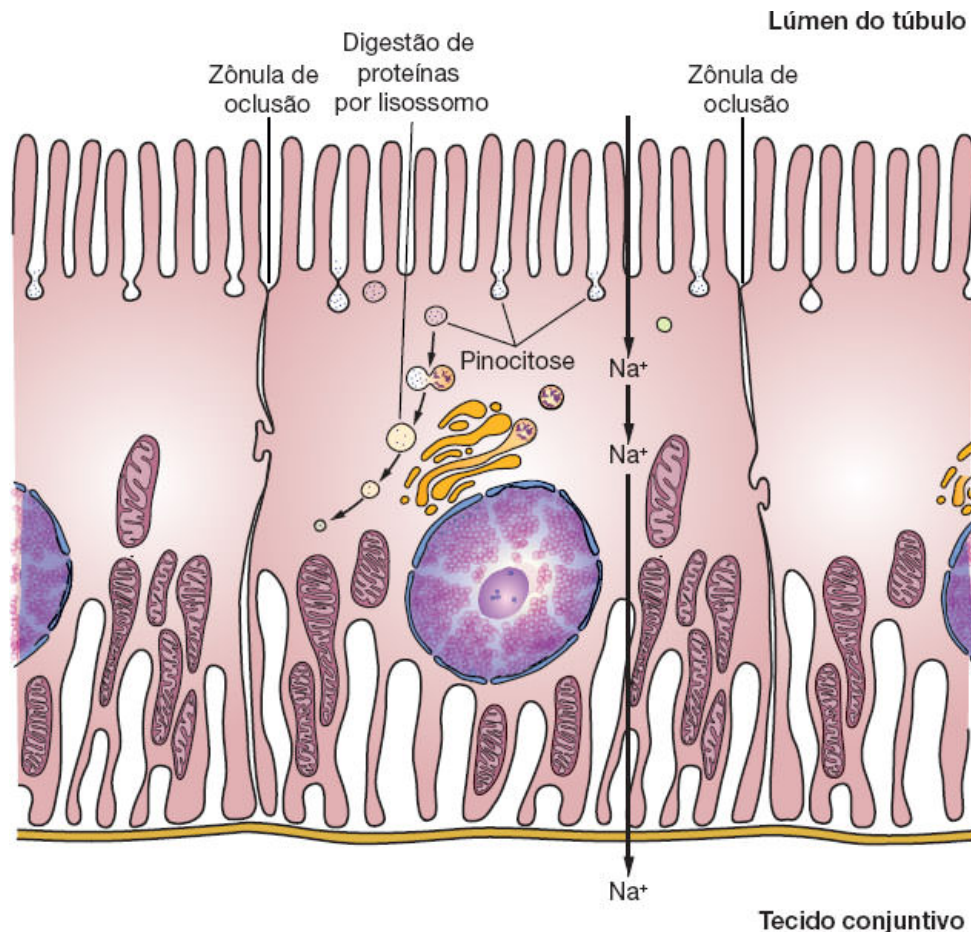



FIGURA 4.27 Desenho esquemático da ultraestrutura de uma célula de um túbulo contorcido proximal do rim. A porção basal da célula contém muitas mitocôndrias alongadas. Esta é uma disposição típica de células transportadoras de íons. Íons sódio difundem-se passivamente pela membrana apical das células epiteliais renais. Esses íons são depois transportados ativamente para fora das células por uma ATPase Na^+/K^+ encontrada nas membranas basolaterais das células. Energia para esta bomba de sódio é provida pelas mitocôndrias. Proteína absorvida do lúmen do túbulo por pinocitose é digerida por lisossomos.

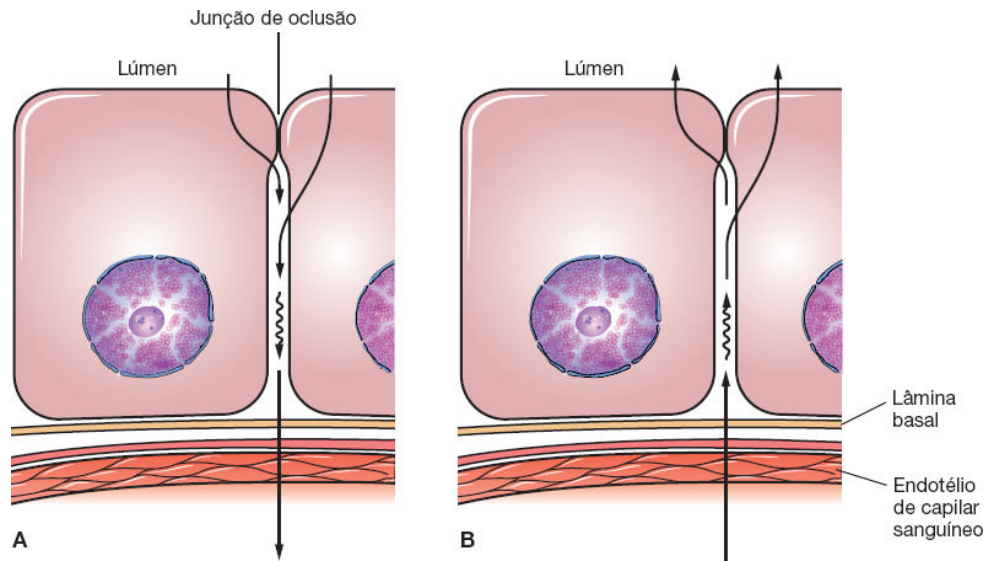



FIGURA 4.28 Transporte de íons e de fluido pode ocorrer em diferentes direções, dependendo do tecido. **A.** A direção do transporte é do lúmen para o vaso sanguíneo, como na vesícula biliar e no intestino. Esse processo é chamado de absorção. **B.** O transporte pode ser feito na direção oposta, como no plexo corioide, no corpo ciliar e nas glândulas sudoríparas. Esse processo é chamado de secreção. As junções de oclusão são necessárias para manter a compartimentalização e o controle da distribuição de íons. Transporte por pinocitose ocorre com muita intensidade nas células endoteliais dos capilares que irrigam essas células.

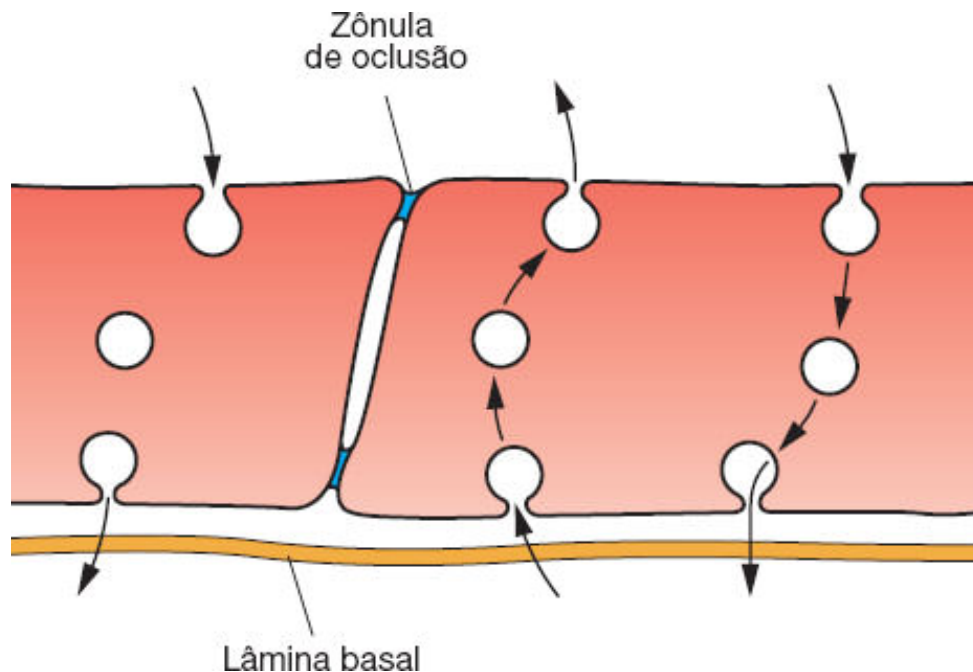



FIGURA 4.29 Transporte por pinocitose é realizado de maneira mais intensa por células de epitélios simples pavimentosos, endotélios ou mesotélios. Pequenas reentrâncias da superfície celular contendo líquido e moléculas se desprendem da membrana e constituem vesículas que são transportadas por motores celulares (geralmente representados por filamentos de actina e/ou microtúbulos). Essas vesículas se fundem com a membrana do lado oposto e descarregam seu conteúdo nesse local.

► Células serosas

As células acinosas do pâncreas e das glândulas salivares parótidas são exemplos de células serosas. Essas células geralmente se organizam em forma de ácinos serosos (ver Figuras 4.23 e 4.24). As células serosas são poliédricas ou piramidais, têm núcleos arredondados e polaridade bem definida. A região basal dessas células exibe intensa basofilia, que resulta do grande acúmulo neste local de retículo endoplasmático granuloso sob a forma de conjuntos paralelos de cisternas associadas a abundantes

polirribossomos (Figuras 4.30 e 4.31). Na região supranuclear há um complexo de Golgi bem desenvolvido e muitas vesículas arredondadas, envolvidas por membrana e com conteúdo rico em proteínas, chamadas vesículas ou grânulos de secreção. Em células que produzem enzimas digestivas (p. ex., células acinosas de pâncreas), essas vesículas são chamadas grânulos de zimogênio (ver Figuras 4.30 e 4.31). À microscopia de luz, é possível observar o acúmulo de grânulos de zimogênio no citoplasma apical dessas células (ver Figura 4.24 B). Das cisternas do complexo de Golgi brotam grandes grânulos de secreção imaturos, também chamados grânulos de condensação, envolvidos por membrana (Figura 4.32). À medida que a água é retirada dos grânulos, eles se tornam mais densos, transformando-se nos grânulos de secreção maduros, que são armazenados no citoplasma apical até que a célula seja estimulada a secretar.

Quando as células liberam seus produtos de secreção, a membrana dos grânulos de secreção funde-se com a membrana plasmática, e o conteúdo do grânulo é colocado para fora da célula por um processo chamado exocitose. O movimento de grânulos de secreção, bem como de outras estruturas citoplasmáticas, está sob influência de proteínas motoras e proteínas do citoesqueleto, ambas contidas no citosol.

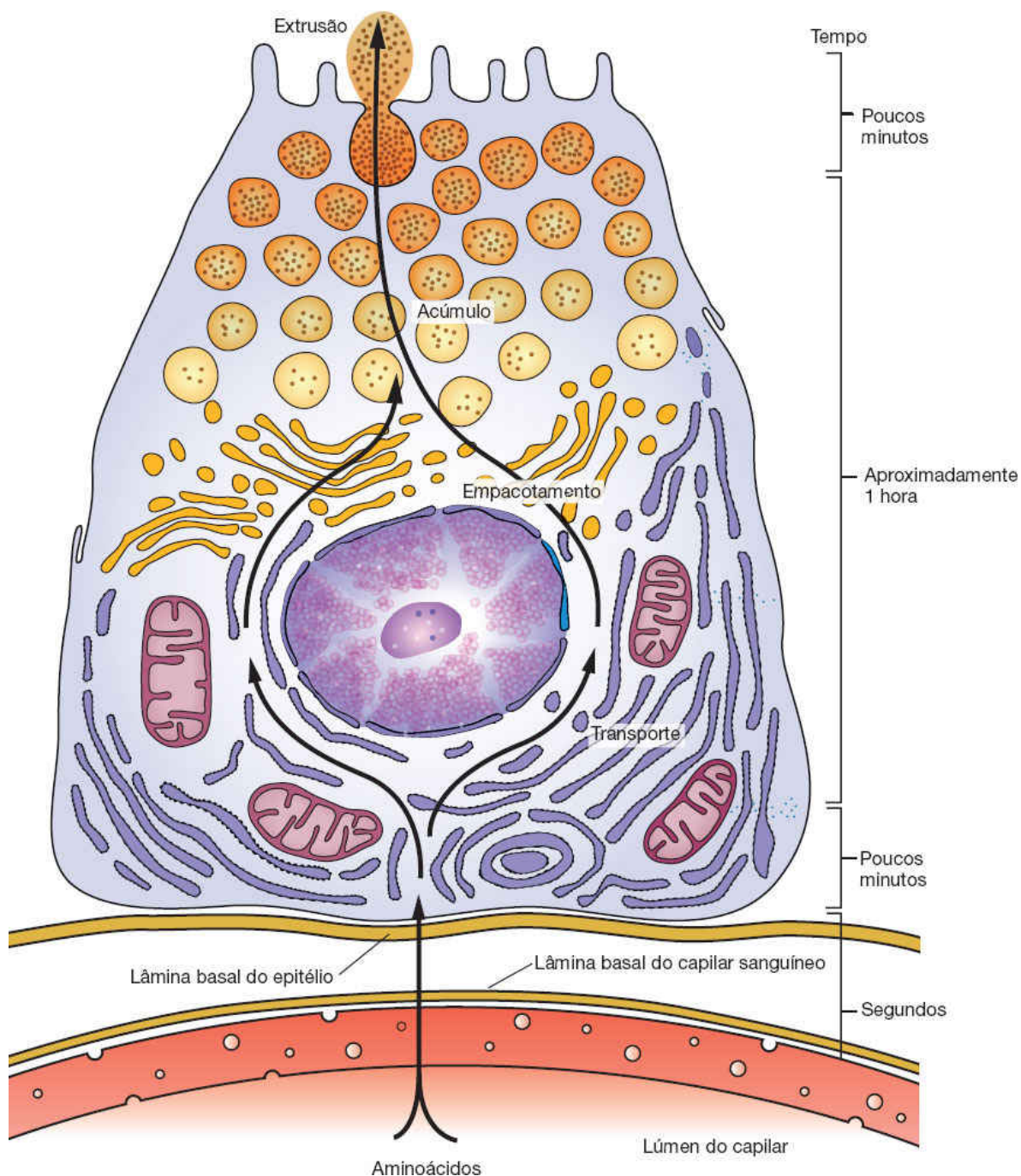



FIGURA 4.30 Esquema de uma célula serosa de um ácino pancreático e alguns de seus processos de síntese e secreção. Note sua polaridade bastante evidente: retículo endoplasmático granuloso é abundante no polo basal da célula; o complexo de Golgi e os grânulos de zimogênio estão na região apical. *À direita* está uma escala que indica o tempo aproximado de cada uma das etapas da secreção.

Células secretoras de muco

Há vários tipos de células secretoras de muco no organismo. Anteriormente já foram mencionadas as células caliciformes (ver Figuras 4.8 e 4.10, além de 1.18) e as células dos túbulos mucosos (ver Figura 4.26). A célula secretora de muco mais bem estudada é a célula caliciforme dos intestinos.

Essa célula contém numerosos grânulos de grande dimensão, que se coram fracamente e que contêm muco, o qual, por sua vez, é constituído por glicoproteínas intensamente hidrofílicas.

Os grânulos de secreção preenchem a região apical da célula, e o núcleo fica normalmente situado na região basal, a qual é rica em retículo endoplasmático granuloso (Figura 4.33). O complexo de Golgi, localizado logo acima do núcleo, é muito desenvolvido, indicativo de seu importante papel nessa célula. Dados obtidos por autorradiografia indicam que as proteínas são sintetizadas na base da célula, onde está a maior parte do retículo endoplasmático. Monossacarídios são acrescentados às proteínas por enzimas – glicosiltransferases – contidas no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi. Quando a secreção é liberada pela célula, ela se torna altamente hidratada e forma o muco, um gel viscoso, elástico e lubrificante.

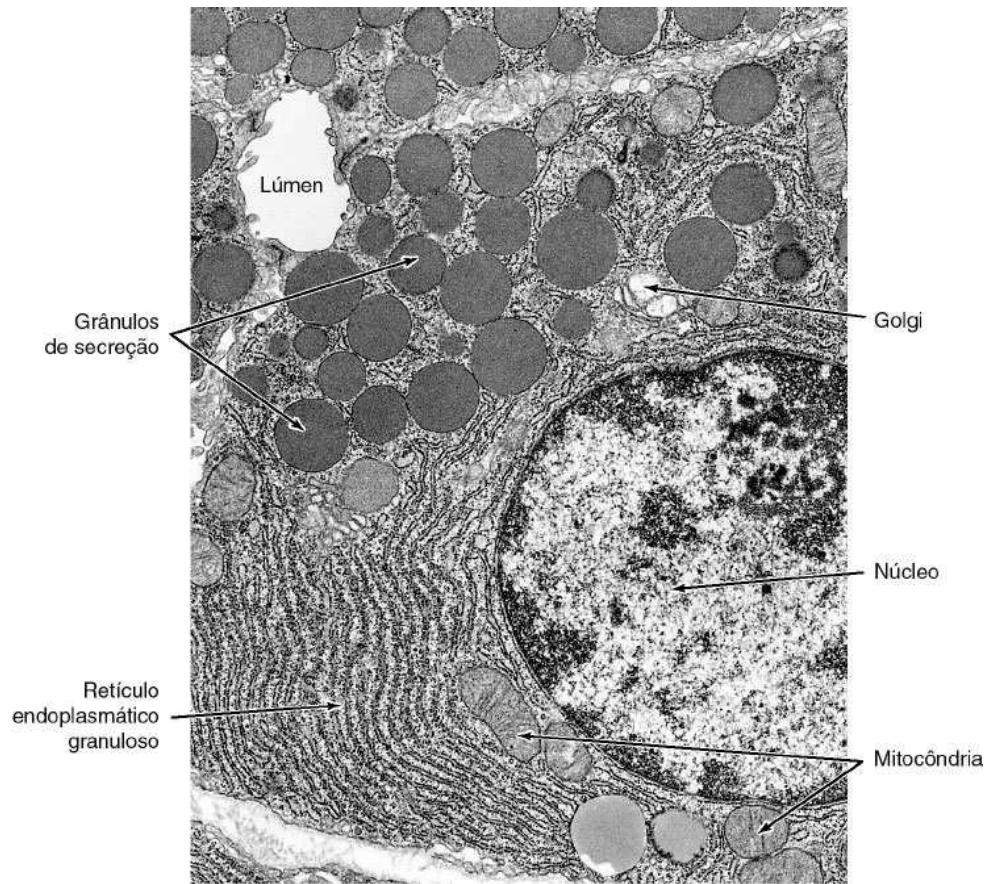



FIGURA 4.31 Esta eletromicrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostra algumas de suas principais organelas. (13.000×. Cortesia de K.R. Porter.)

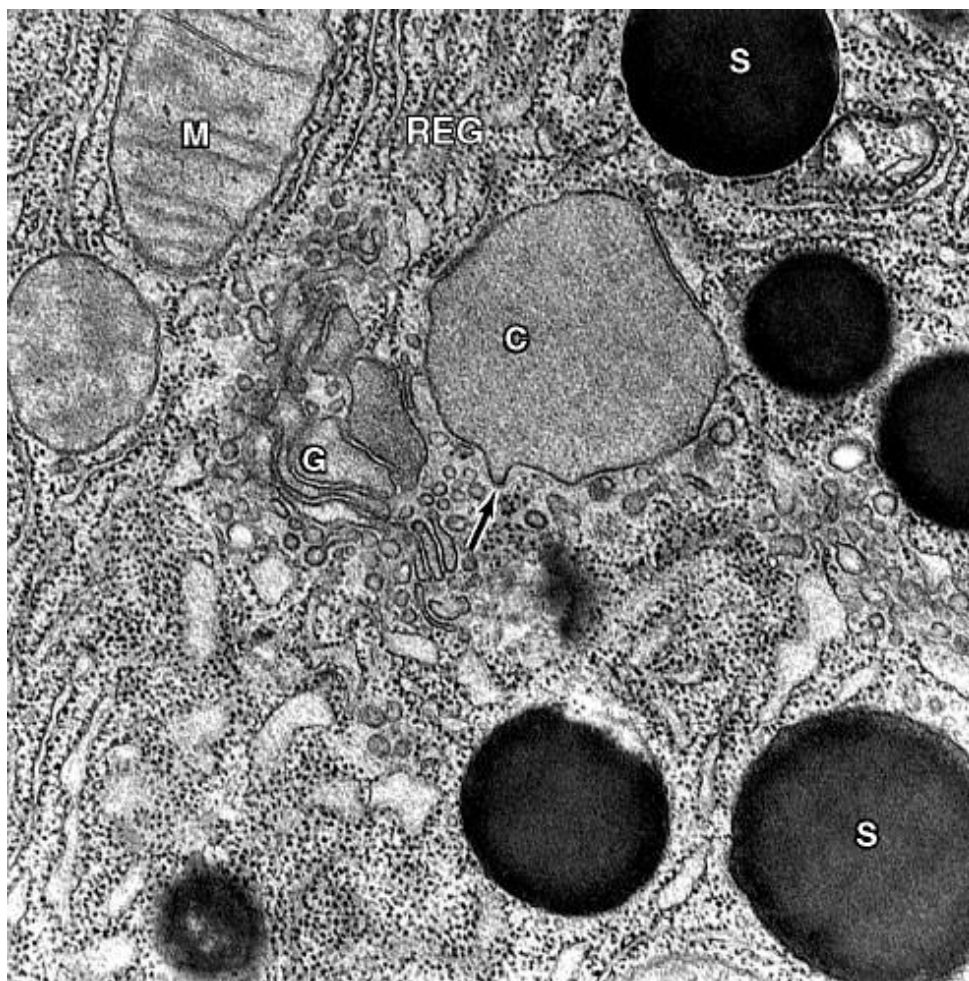



FIGURA 4.32 Esta eletromicrografia de uma célula acinosa do pâncreas mostra um vacúolo de condensação (C) que parece estar recebendo secreção por meio da fusão de uma pequena vesícula (*seta*) originada do complexo de Golgi (G). M: mitocôndria; REG: retículo endoplasmático granuloso; S: grânulo de secreção maduro condensado (grânulo de zimogênio). (40.000×.)

As células caliciformes são encontradas nos intestinos e no revestimento de grande parte da árvore respiratória. Outros tipos de células produtoras de muco são encontrados no esôfago, no estômago, em glândulas salivares, no sistema respiratório e no sistema genital. Essas células mucosas mostram grande

variabilidade nas suas características morfológicas e na natureza química das suas secreções. As células secretoras de muco das glândulas salivares, por exemplo, têm estrutura diferente das caliciformes e frequentemente estão presentes nos ácinos formados por células secretoras serosas (ver Figura 4.22).

► Sistema neuroendócrino difuso

Estudos realizados inicialmente no sistema digestório revelaram um grande número de células endócrinas isoladas, entremeadas nas células epiteliais de revestimento ou secretoras. O citoplasma das células endócrinas contém hormônios polipeptídicos ou aminas biogênicas, tais como epinefrina, norepinefrina ou 5-hidroxitriptamina (serotonina). Em alguns casos, mais que um desses compostos são encontrados na mesma célula. Muitas, mas não todas essas células, podem captar precursores de aminas do meio extracelular e promover descarboxilação de aminoácidos. A essas características se deve a sigla APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation*), pela qual elas são conhecidas. Uma vez que algumas dessas células podem ser visualizadas por meio de sais de prata, elas também são chamadas de células argentafins ou argirófilas.

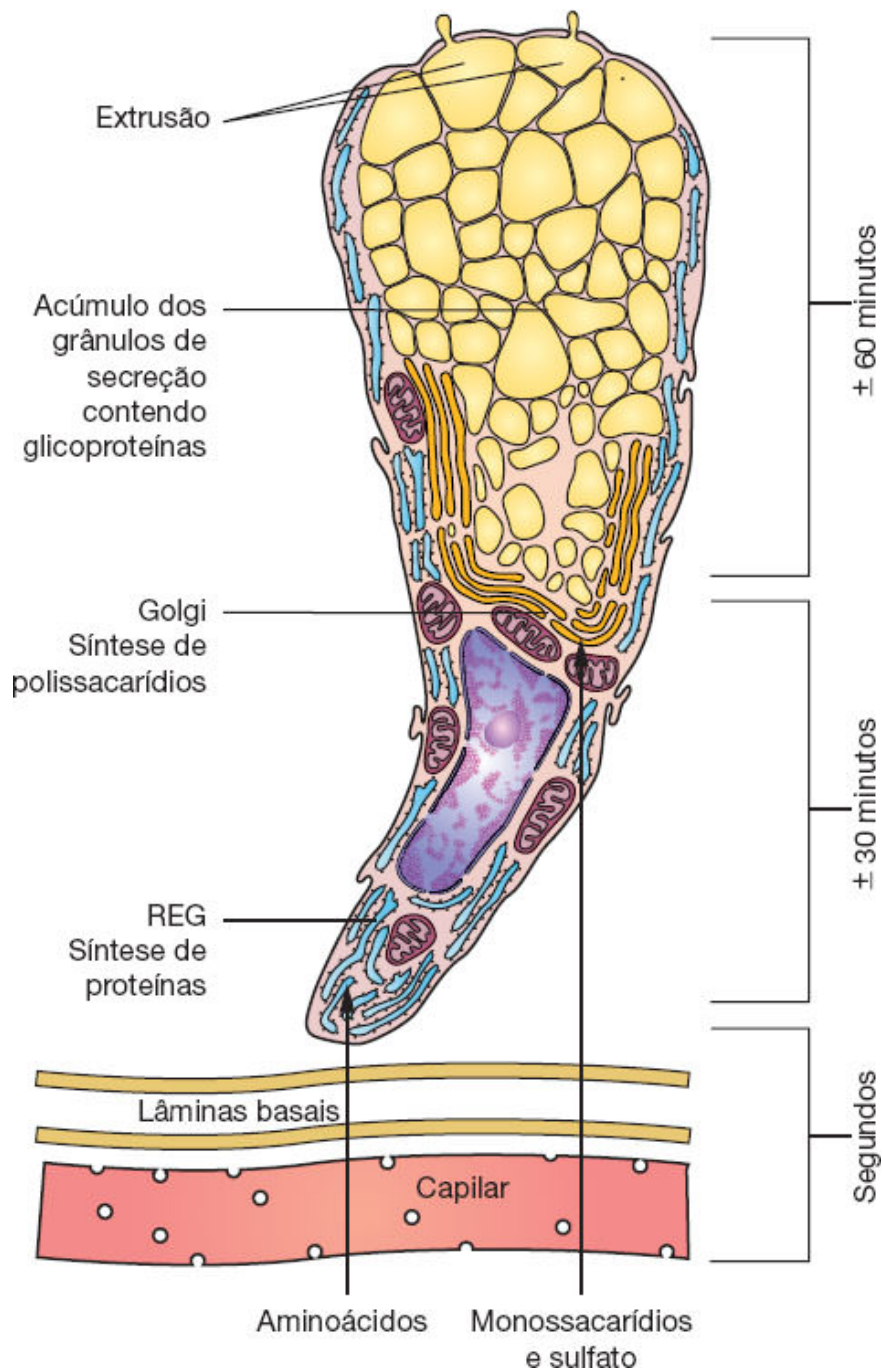



FIGURA 4.33 Esquema de uma célula caliciforme secretora de muco, pertencente ao revestimento intestinal. A base da célula é mais estreita que o ápice e contém mitocôndrias e retículo endoplasmático granuloso (REG). A porção proteica da glicoproteína é sintetizada no retículo endoplasmático. Um complexo de Golgi muito desenvolvido é encontrado na região supranuclear. (Adaptada segundo Gordon e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

Estudos mais recentes mostraram que nem todas as células desse sistema concentram aminas, e, por isso, a designação APUD está sendo substituída por sistema neuroendócrino difuso (DNES – *diffuse neuroendocrine system*). Essas células se originam da crista neural, um componente do sistema nervoso embrionário, e a melhor maneira de localizá-las e identificá-las é pela utilização de imunocitoquímica ou de técnicas citoquímicas específicas para aminas. As células do sistema que secretam polipeptídios, quando observadas ao microscópio eletrônico, geralmente mostram grânulos bem distintos, densos, medindo aproximadamente 100 a 400 nm de diâmetro.

HISTOLOGIA APLICADA

Apudomas

São tumores benignos ou malignos derivados de células secretoras de polipeptídios. Os sintomas clínicos resultam da hipersecreção do mensageiro químico pela célula tumoral. O diagnóstico é, em geral, confirmado pela realização de imunocitoquímica em cortes de biopsias do tumor. São mais comuns nos intestinos, região em que há normalmente grande população de células APUD.

► Células mioepiteliais

Várias glândulas exócrinas (p. ex., sudoríparas, lacrimais, salivares, mamárias) contêm células mioepiteliais fusiformes ou de forma estrelada (Figura 4.34). Essas células abraçam as unidades secretoras da glândula como um polvo abraçaria um pedregulho

arredondado. Ao longo dos ductos, elas se organizam longitudinalmente. As células mioepiteliais se localizam entre a lâmina basal e o polo basal das células secretoras ou das células dos ductos. Elas são conectadas umas às outras e às células epiteliais por junções comunicantes e desmossomos. O citoplasma contém numerosos filamentos de actina, assim como miosina. As células mioepiteliais também contêm filamentos intermediários da família da queratina, o que confirma a sua origem epitelial.

A função das células mioepiteliais é contrair-se em volta da porção secretora ou condutora da glândula e, assim, ajudar a impelir os produtos de secreção para o exterior.

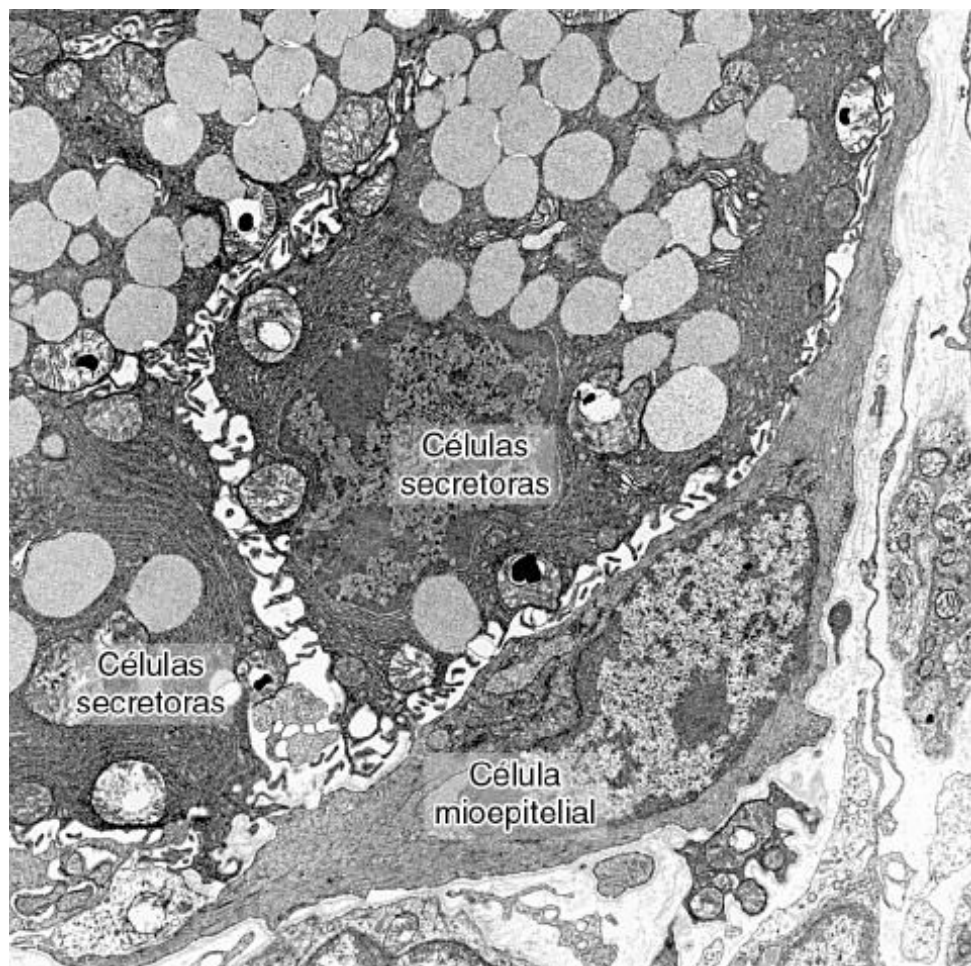



FIGURA 4.34 Eletromicrografia de uma secção de glândula salivar que mostra células secretoras e uma célula mioepitelial envolvendo as células secretoras. A contração da célula mioepitelial comprime o ácino e ajuda a expulsar os produtos de secreção.

▶ Células secretoras de esteroides

Células que secretam esteroides são encontradas em vários órgãos do corpo (p. ex., testículos, ovários, adrenais). São células endócrinas especializadas em sintetizar e secretar esteroides com atividade hormonal e têm as seguintes características:

- São células acidófilas poliédricas ou arredondadas, com um núcleo central e citoplasma que frequentemente, mas nem sempre, contém muitas gotículas de lipídios (Figura 4.35)
- O citoplasma das células secretoras de esteroides tem abundante retículo endoplasmático liso formado por túbulos anastomosados. Essa organela contém as enzimas necessárias para sintetizar colesterol a partir de acetato e de outros substratos e também para transformar a pregnenolona produzida nas mitocôndrias em andrógenos, estrógenos e progestógenos
- As mitocôndrias esféricas ou alongadas dessas células normalmente contêm cristas tubulares, em lugar das cristas em forma de prateleiras comumente encontradas nas mitocôndrias de outras células. Além de ser o local principal de produção de energia para as funções celulares, essa organela tem não só as enzimas necessárias para clivar a cadeia lateral do colesterol e produzir pregnenolona, mas também para participar das reações subsequentes que

resultam na produção de hormônios esteroides. O processo de síntese de esteroides resulta, portanto, da colaboração íntima entre o retículo endoplasmático liso e as mitocôndrias.

HISTOLOGIA APLICADA

Tumores derivados de células epiteliais

Tumores benignos e malignos podem originar-se da maioria dos tipos de células epiteliais. Carcinoma é um tumor maligno de origem epitelial (a denominação sarcoma é reservada para tumores originados do tecido conjuntivo). Os tumores malignos derivados de tecidos epiteliais glandulares são normalmente denominados adenocarcinomas; estes são os tumores mais comuns em adultos. Em crianças de até 10 anos, a maioria dos tumores se desenvolve (em ordem decrescente) de órgãos hematopoéticos, tecido nervoso, tecidos conjuntivos e tecidos epiteliais. Essa proporção muda gradualmente, e, após os 45 anos, a maioria dos tumores é de origem epitelial.

Carcinomas constituídos de células diferenciadas refletem até certo ponto características morfológicas e comportamentos das células das quais se originaram (p. ex., produção de queratinas, muco e hormônios). Frequentemente, é difícil diagnosticar carcinomas indiferenciados por análise morfológica. Considerando que esses carcinomas geralmente contêm queratinas, a detecção dessas substâncias por imunocitoquímica costuma ajudar na determinação do diagnóstico e do tratamento desses tumores.

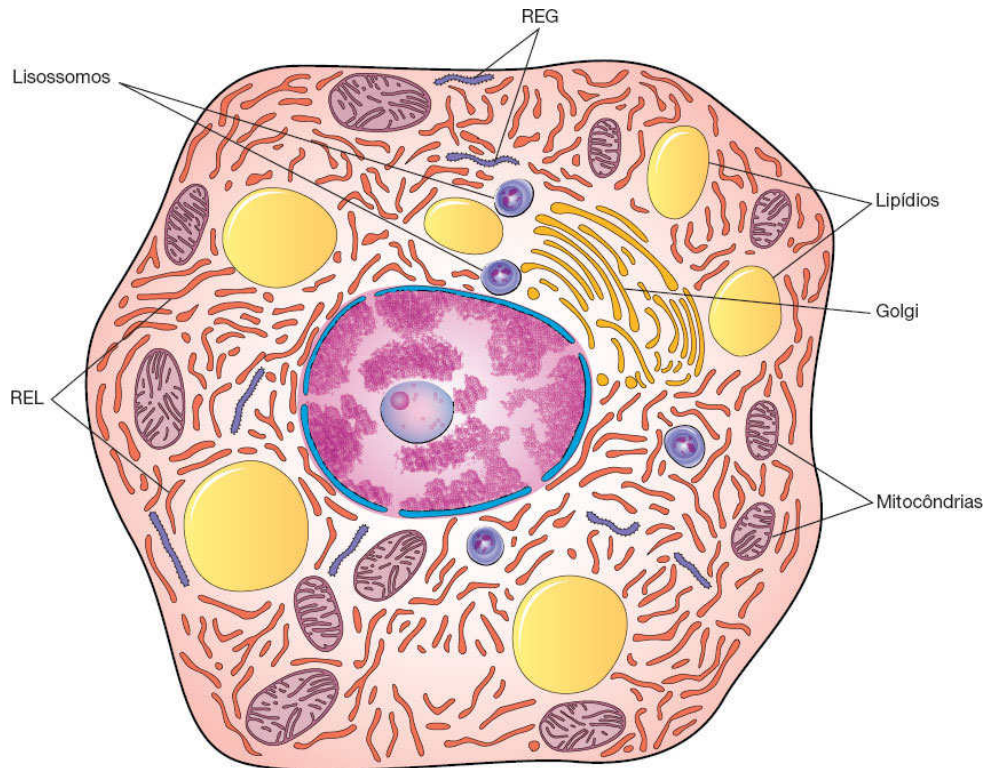



FIGURA 4.35 Esquema da ultraestrutura de uma célula secretora de esteroides. Note a abundância do retículo endoplasmático liso (REL), gotículas de lipídios, complexo de Golgi e lisossomos. As cristas das numerosas mitocôndrias são principalmente tubulares. Essas organelas não só produzem a energia necessária para a atividade da célula, como também estão envolvidas na síntese de hormônios esteroides. Esta célula contém ainda pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso (REG).

BIBLIOGRAFIA

Balda MS, Matter K. Transmembrane proteins of tight junctions. Semin Cell Dev Biol. 2000; 11:281-9.

Bertram JS. Cellular communication via gap junctions. Sci Med. 2000; 7:18-27.

Darnell J, Lodish H, Baltimore D. Molecular cell biology. 2. ed. New York: Scientific American Books; 1990.

Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. J Cell Biol. 1963; 17:375-412.

Fawcett D. The cell. 2. ed. Philadelphia: Saunders; 1981.

Hall PF. Cellular organization for steroidogenesis. Int Rev Cytol. 1984; 86:53-95.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Hertzberg EL, Lawrence TS, Gilula NB. Gap junctional communication. Annu Rev Physiol. 1981; 43:479-91.

Hull BE, Staehelin LA. The terminal web: a reevaluation of its structure and function. J Cell Biol. 1979; 81:67-82.

Jamieson JD, Palade GE. Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. IV. Metabolic requirements. J Cell Biol. 1968; 39:589-603.

Junqueira LCU, Salles LMM. Estrutura e função celular. São Paulo: Edgard Blücher; 1975.

Kefalides NA. Biology and chemistry of basement membranes. New York: Academic Press; 1978.

Krstić RV. Illustrated encyclopedia of human histology. Berlin: Springer-Verlag; 1984.

Krstić RV. Ultrastructure of the mammalian cell. Berlin: Springer-Verlag; 1979.

Mooseker MS. Organization, chemistry, and assembly of the cytoskeletal apparatus of the intestinal brush border. Annu Rev Cell Biol. 1985; 1:209-41.

Simons K, Fuller SD. Cell surface polarity in epithelia. Annu Rev Cell Biol. 1985; 1:243-88.

Staehelin LA, Hull BE. Junctions between living cells. Sci Am. 1978; 238:140-52.

Questões múltipla escolha

1) Assinale a alternativa incorreta:

a) O organismo é composto por quatro tecidos: epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso

b) Os quatro tecidos mencionados em *a* têm função de: revestimento e secreção; transmissão de impulsos nervosos; movimento; apoio, proteção e sustentação

c) O parênquima de um órgão representa a porção funcional, enquanto o estroma representa a sustentação

d) As principais funções do tecido epitelial são: revestimento, absorção, secreção, percepção de estímulos e contração

e) Geralmente as células epiteliais estão apoiadas sobre o tecido conjuntivo, e isso cria uma polaridade celular

2) Assinale a alternativa na qual a assertiva e a justificativa estão incorretas:

a) A lâmina basal só é visível ao microscópio eletrônico, porque mede de 20 a 100 nm

b) A lâmina basal pode ser diferente nos tecidos, porque a distribuição do colágeno tipo IV, laminina, entactina e proteoglicano pode variar

c) Somente as células epiteliais têm lâmina basal, porque são as únicas em contato com o tecido conjuntivo

d) As lâminas basais têm muitas funções, porque influenciam a estrutura da célula, os processos de proliferação e diferenciação, o metabolismo e a interação célula-célula

e) A membrana basal é visível ao microscópio de luz, porque é mais espessa e representa a fusão de duas lâminas basais ou da lâmina basal mais a reticular

3) Sobre as junções intercelulares é correto dizer que:

a) Existem somente no tecido epitelial

b) No tecido epitelial são especialmente importantes por manterem a coesão entre as células

c) Têm função exclusivamente de adesão

d) Têm função de adesão, oclusão e comunicação

e) A adesão depende somente delas

4) Assinale duas alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) As junções de oclusão representam a vedação do espaço intercelular, porque ocorre fusão das membranas adjacentes

b) O conjunto de junções no sentido ápice-base denomina-se complexo unitivo, porque é representado pelas junções de adesão e oclusão, respectivamente

c) Dois conexons de células adjacentes possibilitam a passagem de grandes moléculas, porque o canal tem 15 nm

d) Células epiteliais do intestino têm apenas junções de adesão, porque podem permitir a passagem de moléculas entre elas

e) Os desmossomos permitem a adesão entre as células, porque são formados por placas de ancoragem nas quais se inserem filamentos intermediários do citoesqueleto

5) São especializações da superfície livre:

a) Hemidesmossomos

b) Microvilos

c) Microvilos, estereocílios, cílios, flagelos

d) Microvilos, estruturas formadas por microtúbulos

e) Cílios e flagelos, estruturas formadas por actina

6) Assinale duas alternativas incorretas:

a) O número de camadas e a forma das células da camada mais superficial são critérios de classificação dos epitélios

b) Os epitélios simples e pseudoestratificado apresentam uma única camada, enquanto o tipo estratificado tem várias

c) Quanto à forma, os epitélios simples são classificados em pavimentoso e cúbico

d) O epitélio estratificado pode ser pavimentoso, prismático e de transição, tipo que ocorre na bexiga

e) O tipo de epitélio de revestimento nunca está associado a uma função

7) Epitélios glandulares são:

a) Formados por células secretoras

b) Classificados pelo tipo de secreção: exócrina ou endócrina

c) Formados a partir da proliferação das células de revestimento que invadem o tecido conjuntivo e sempre mantêm o contato com a superfície

d) Classificados de acordo com o número de ductos, forma da porção secretora e com o modo de secreção deixa a célula, no caso das glândulas exócrinas

e) Nas glândulas endócrinas são classificados em cordonais e acinosos

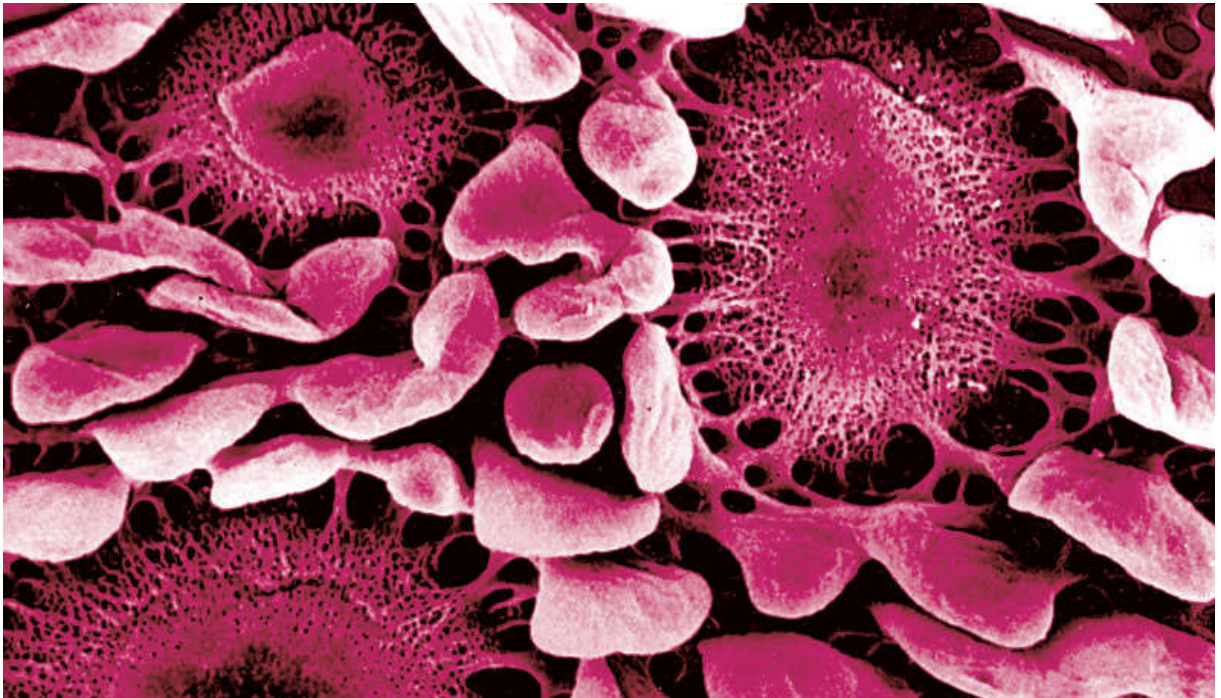
8) Sobre a polaridade das células epiteliais é incorreto que:

a) Caracteriza-se pela distribuição diferencial de organelas, que determinam um polo apical e outro basal

b) A membrana plasmática apresenta composição diferencial nas regiões apical, lateral e basal

c) A nutrição via corrente sanguínea se dá por qualquer polo, uma vez que o tecido é muito vascularizado

d) Ao observarmos uma célula de um túbulo renal, encontramos invaginações de membrana basal que definem uma região rica em mitocôndrias e marcam o polo basal

e) Em uma célula secretora como a caliciforme, os grânulos estão concentrados no ápice, enquanto o núcleo e as organelas estão na base

9) As células epiteliais exercem funções, tais como:

a) Transporte ativo, uma vez que as células precisam bombear íons através da membrana

b) Secreção de proteínas, como ocorre em células zimogênicas do pâncreas

c) Secreção de muco, como ocorre em células caliciformes

d) Secreção de hormônios, como ocorre em células exócrinas isoladas do sistema urinário

e) Secreção de esteroides, quando apresentam núcleo basal e grânulos de secreção

10) Em relação à proliferação de células epiteliais é incorreto dizer que:

a) A renovação é contínua, porém a taxa pode ser variável, dependendo do órgão em estudo

b) O descontrole do processo leva à formação de tumores, que podem ser carcinomas e adenocarcinomas

c) As células se dividem em qualquer camada de um epitélio estratificado

d) Adenocarcinomas referem-se a tumores malignos derivados de tumores epiteliais glandulares

e) No intestino a renovação é muito rápida

5 TECIDO CONJUNTIVO

INTRODUÇÃO

Os tecidos conjuntivos são responsáveis pelo estabelecimento e pela manutenção da forma do corpo. Este papel mecânico é determinado por um conjunto de moléculas – matriz extracelular (MEC) – que conecta as células e os órgãos, dando, dessa maneira, suporte aos tecidos, órgãos e ao corpo como um todo.

Diferentemente dos demais tipos de tecidos (epitelial, muscular e nervoso), que são formados principalmente por células, o principal componente do tecido conjuntivo é a MEC. Ela consiste em diferentes combinações de proteínas fibrosas e em um conjunto

de macromoléculas hidrofílicas e adesivas, as quais constituem a substância fundamental.

As fibras, predominantemente compostas pela proteína colágeno, constituem tendões, aponeuroses, cápsulas de órgãos e membranas que envolvem o sistema nervoso central (meninges). As fibras também compõem as trabéculas e paredes que existem dentro de vários órgãos, formando o componente mais resistente do estroma (tecido de sustentação). As fibras do sistema elástico, por sua vez, apresentam características funcionais variáveis, podendo oferecer resistência ou elasticidade aos tecidos.

A substância fundamental é um complexo viscoso e altamente hidrofílico de macromoléculas aniônicas (glicosaminoglicanos [GAG] e proteoglicanos) e glicoproteínas multiadesivas (laminina, fibronectina, entre tantas outras), que se liga a proteínas receptoras (integrinas) encontradas na superfície de células, bem como a outros componentes da matriz. Desse modo, não somente fornece força tênsil e rigidez à matriz, mas também, e principalmente, determina, por meio de sinais moleculares, algumas funções celulares. De fato, além de desempenhar uma evidente função estrutural, a grande variedade de moléculas do tecido conjuntivo tem importantes papéis biológicos, como, por exemplo, o de ser importante reserva para muitos fatores de crescimento que controlam a proliferação e a diferenciação celular. A MEC dos tecidos conjuntivos também serve como um meio pelo qual nutrientes e catabólitos são trocados entre as células e seu suprimento sanguíneo.

A notável variedade de tipos de tecidos conjuntivos no organismo se deve à grande diversidade na composição e à proporção relativa de seus três componentes (células, fibras e substância fundamental) nos vários locais do organismo. Essas

variáveis têm como consequência uma grande diversidade estrutural, funcional e de doenças que afetam esses tecidos.

Os tecidos conjuntivos originam-se do mesênquima, que é um tecido embrionário formado por células alongadas, as células mesenquimais. Elas são caracterizadas por um núcleo oval, com cromatina fina e nucléolo proeminente, contêm muitos prolongamentos citoplasmáticos e são imersas em MEC abundante e viscosa com poucas fibras. O mesênquima origina-se principalmente a partir do folheto embrionário intermediário, o mesoderma. As células mesenquimais migram de seu local de origem e envolvem e penetram os órgãos em desenvolvimento. As células mesenquimais, além de originarem todos os tipos de células do tecido conjuntivo, dão origem também às células do sangue, dos vasos sanguíneos e dos tecidos musculares.

CÉLULAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Os tecidos conjuntivos apresentam diversos tipos de células com diferentes origens e funções, sumarizadas na Figura 5.1 e na Tabela 5.1. Algumas células desse tecido, como os fibroblastos, têm origem localmente a partir de células mesenquimais indiferenciadas e permanecem toda a sua vida no tecido conjuntivo; outras, como mastócitos, macrófagos e plasmócitos, originam-se de células-tronco hemocitopoéticas da medula óssea, circulam no sangue e se movem para o tecido conjuntivo, no qual executam suas funções. Os leucócitos também se originam na medula óssea e, em geral, migram para o tecido conjuntivo, onde residem por poucos dias (ver Figura 5.1).

► Fibroblastos

Os fibroblastos sintetizam a proteína colágeno e a elastina, além de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas multiadesivas que farão parte da MEC. Essas células também produzem os fatores de crescimento, que controlam a proliferação e a diferenciação celular. Os fibroblastos são as células mais comuns do tecido conjuntivo (Figuras 5.2 a 5.4) e são capazes de modular sua capacidade metabólica, a qual se refletirá na sua morfologia. As células com intensa atividade de síntese são denominadas fibroblastos, enquanto as metabolicamente quiescentes (em repouso) são conhecidas como fibrócitos (ver Figuras 5.2 e 5.3).

Os fibroblastos contêm citoplasma abundante, com muitos prolongamentos. Seu núcleo é ovoide, grande e fracamente corado, com cromatina fina e nucléolo proeminente. O citoplasma é basófilo graças à riqueza em retículo endoplasmático granuloso, e o complexo de Golgi é muito desenvolvido (ver Figuras 5.3 e 5.4).

Os fibrócitos (ver Figura 5.3) são menores e mais delgados do que os fibroblastos e tendem a um aspecto fusiforme. Apresentam poucos prolongamentos citoplasmáticos, e o núcleo é menor, mais escuro e mais alongado do que o dos fibroblastos. Seu citoplasma tem pouca quantidade de retículo endoplasmático granuloso, e o complexo de Golgi também é menos desenvolvido.

HISTOLOGIA APLICADA

A capacidade de regeneração dos tecidos conjuntivos é claramente observada quando eles são destruídos por lesões inflamatórias ou traumáticas. Nesses casos, os espaços deixados pela lesão em tecidos cujas células não são capazes de se regenerar (p. ex., músculo cardíaco) são preenchidos por

uma cicatriz de tecido conjuntivo. Assim, a cicatrização de incisões cirúrgicas depende da capacidade de o tecido conjuntivo se regenerar. A principal célula envolvida na cicatrização é o fibroblasto.

Quando estimulados adequadamente, como durante a cicatrização, os fibrócitos revertem-se para o estado de fibroblastos, e sua capacidade de síntese é reativada. Durante o processo de reparação de feridas, observam-se células conhecidas como miofibroblastos. Elas reúnem a maioria das características dos fibroblastos, mas contêm maior quantidade de filamentos de actina e de miosina (proteínas do citoesqueleto) e se comportam como células musculares lisas. Sua atividade contrátil é responsável pelo fechamento das feridas após as lesões, processo conhecido como contração da ferida.

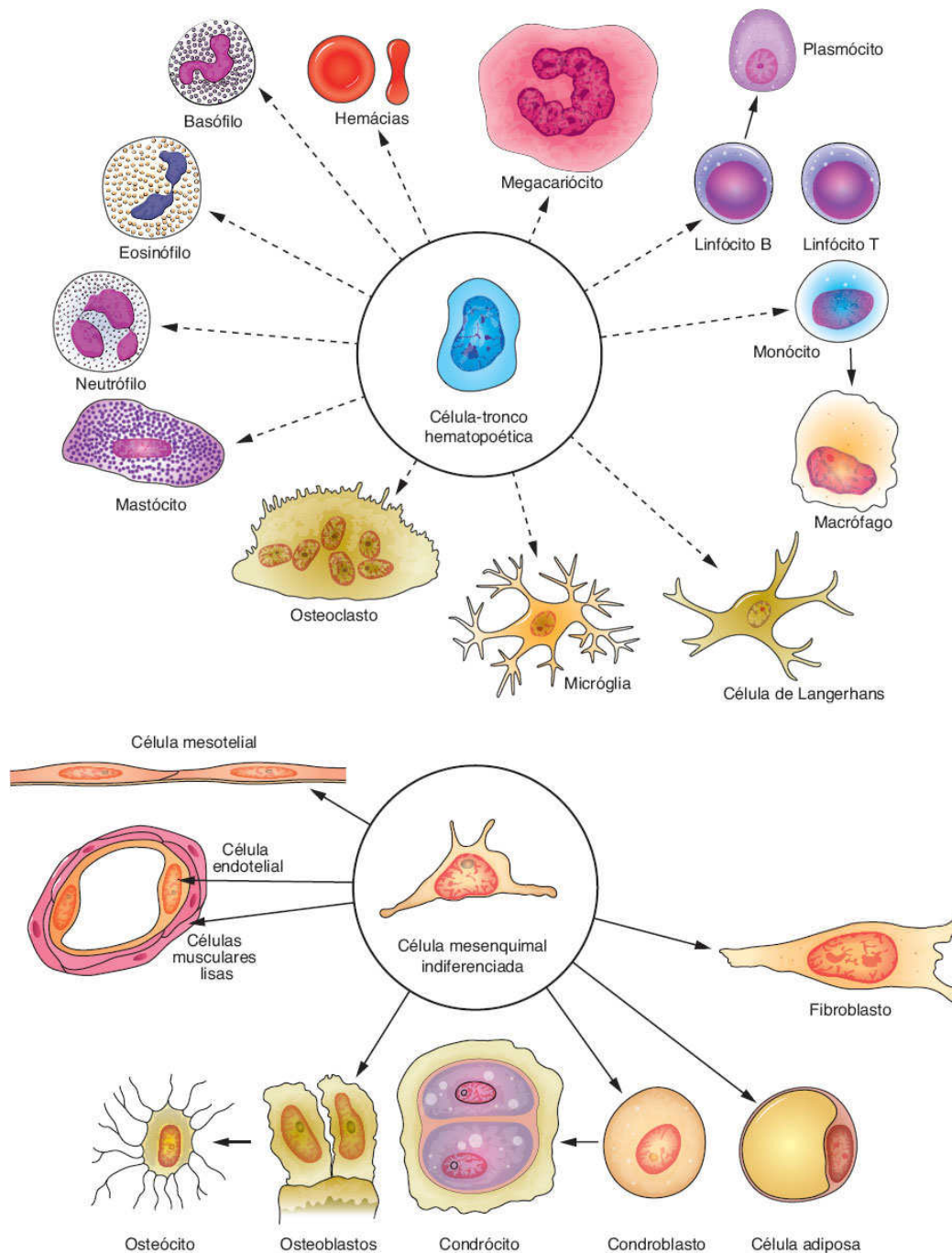



FIGURA 5.1 Representação simplificada das linhagens de células do tecido conjuntivo derivadas de uma célula mesenquimal embrionária multipotente. As *setas tracejadas* indicam que há um tipo intermediário de célula entre os exemplos ilustrados. Observe que o esquema não representa a proporção real do tamanho das células: por exemplo, adipócitos, megacariócitos e osteoclastos são significativamente maiores do que as demais células ilustradas.

Tabela 5.1

Funções das células do tecido conjuntivo.

Tipo de célula	Funções mais representativas
Fibroblastos, condrócitos, osteócitos	Produção de moléculas da matriz extracelular (fibras e substância fundamental)
Plasmócito	Produção de anticorpos
Linfócitos (vários tipos)	Participação na resposta imunológica
Eosinófilo	Participação em reações alérgicas; destruição de parasitos; modulação da atividade dos mastócitos
Neutrófilo	Fagocitose de substâncias e organismos estranhos (bactérias)
Macrófago	Fagocitose de substâncias estranhas e bactérias; processamento e apresentação de antígenos; secreção de citocinas e fatores quimiotáticos que participam da inflamação
Mastócitos e basófilos	Liberação de moléculas farmacologicamente ativas; participação em reações alérgicas
Célula adiposa	Estocagem de gordura neutra; reserva de energia, produção de calor

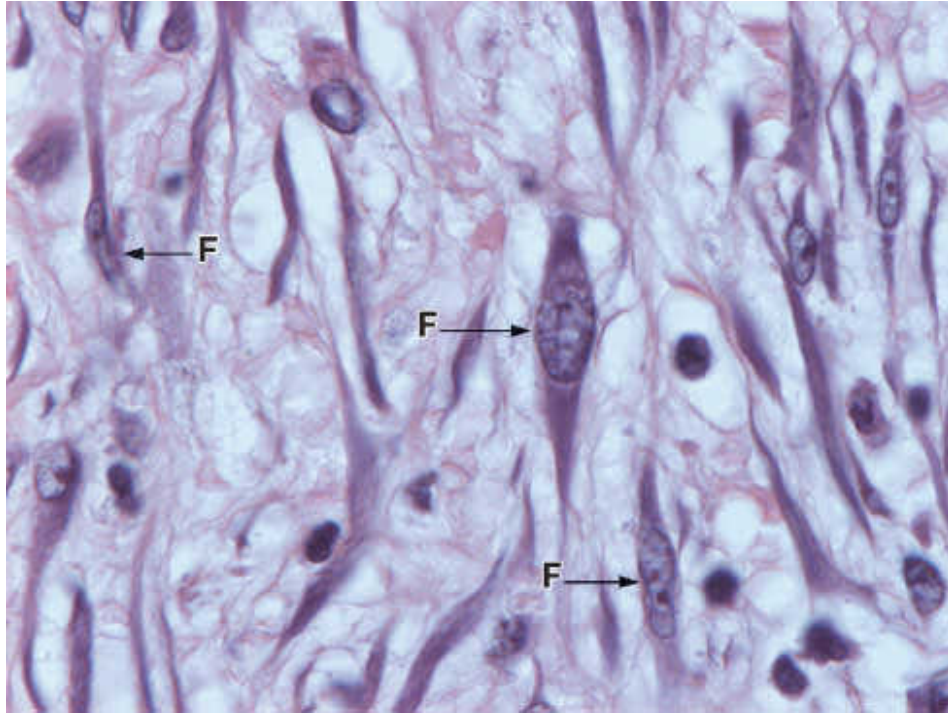



FIGURA 5.2 Corte histológico de tecido conjuntivo frouxo que mostra vários fibroblastos (F) ativos com núcleo grande, nucléolo evidente, citoplasma abundante e basófilo (ver também Figura 5.4). Observe os inúmeros prolongamentos citoplasmáticos dos fibroblastos (*setas*), que se destacam entre as fibrilas finas de colágeno. (Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

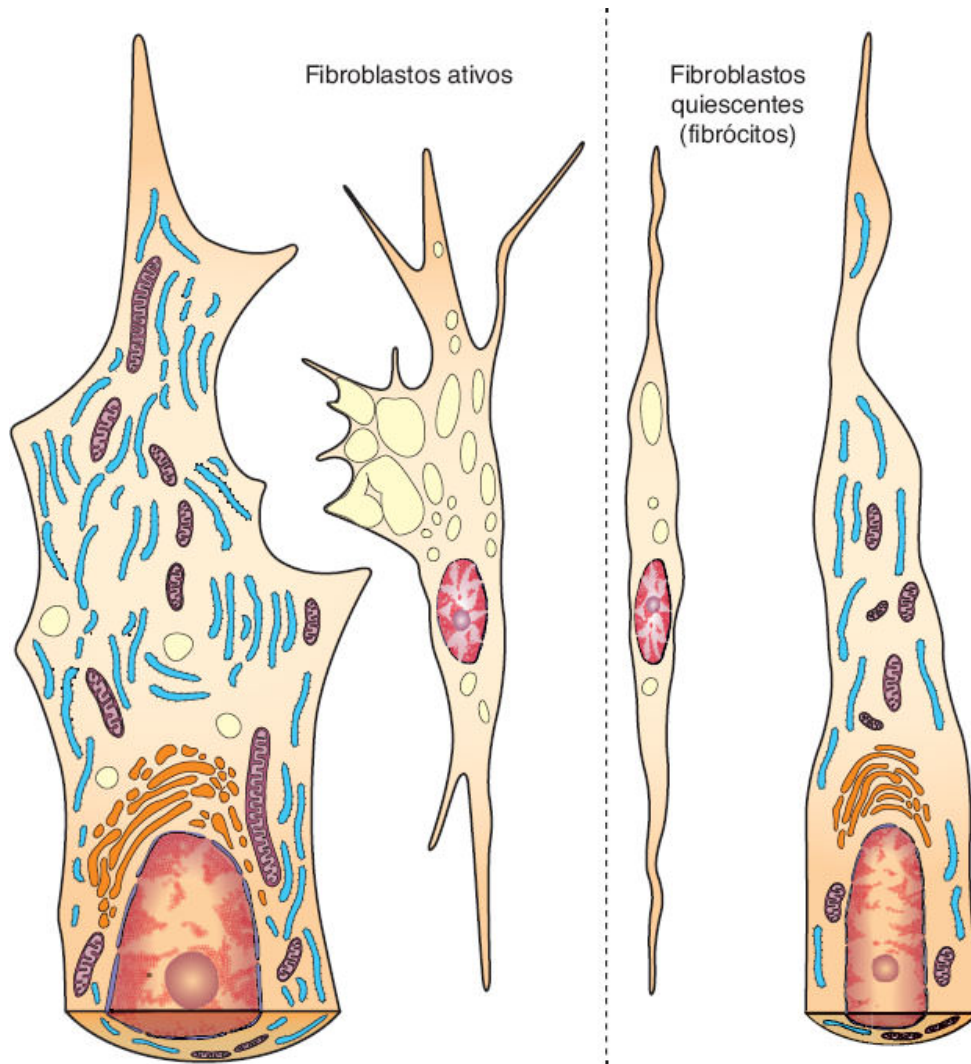



FIGURA 5.3 Desenho esquemático de fibroblastos ativos (*esquerda*) e fibroblastos quiescentes (*direita*), que mostra a estrutura (microscopia de luz) e a ultraestrutura (microscopia eletrônica) dessas células. Os fibroblastos (células que estão ativamente envolvidas na síntese de macromoléculas) são maiores e com maior quantidade de prolongamentos citoplasmáticos do que os fibrócitos. Eles também contêm retículo endoplasmático granuloso e complexo de Golgi mais bem desenvolvidos, além de mais mitocôndrias e gotículas de lipídios do que os fibrócitos, que são fibroblastos quiescentes.

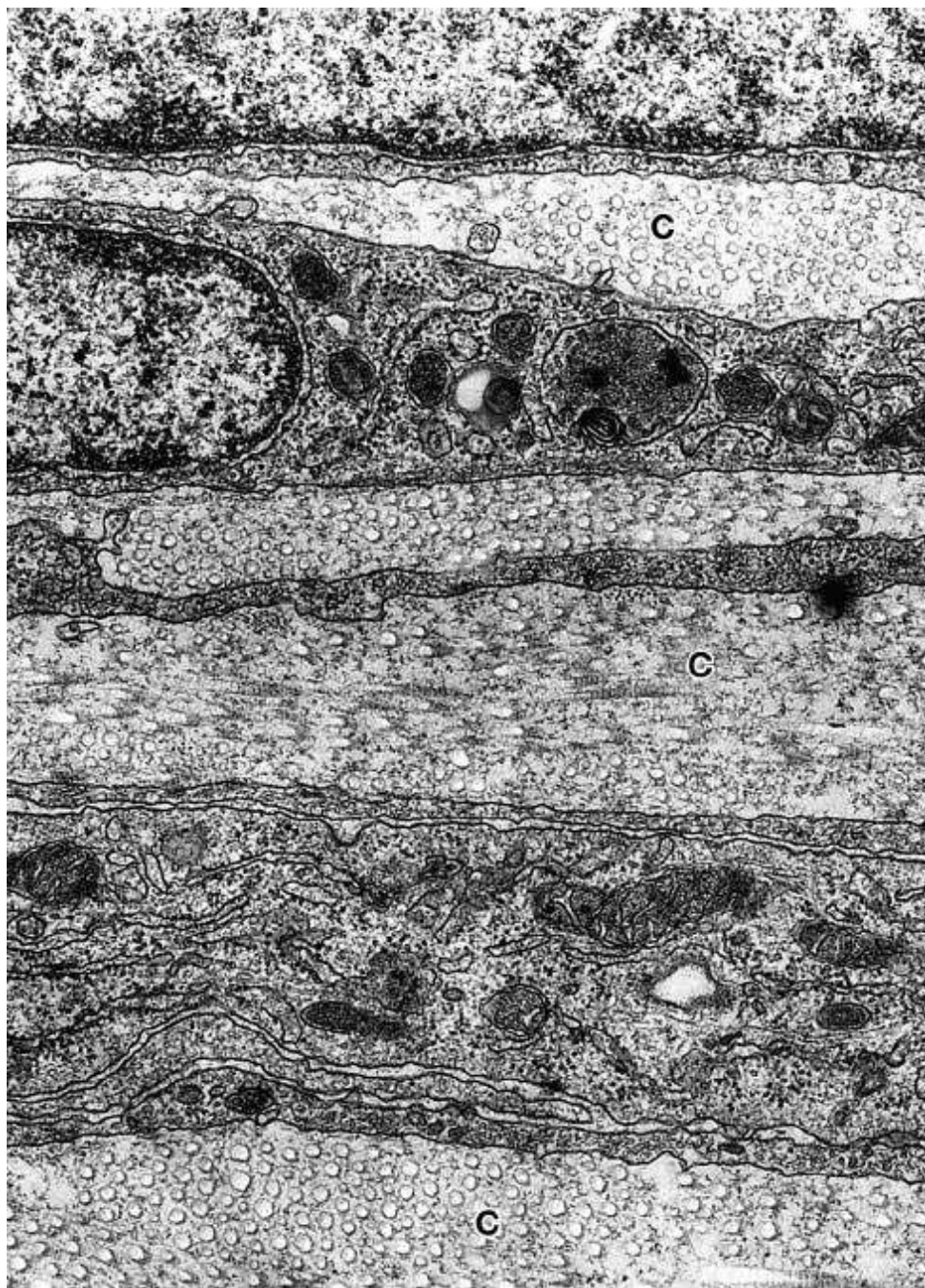



FIGURA 5.4 A micrografia eletrônica mostra porções de fibroblastos alongados do tecido conjuntivo denso. Abundância em mitocôndrias, retículo endoplasmático granuloso e vesículas distingue essas células dos fibrócitos. Estratos múltiplos de fibrilas de colágeno (C) são arranjados entre os fibroblastos. (Médio aumento.)

Os fibroblastos raramente se dividem em indivíduos adultos, exceto quando o organismo requer fibroblastos adicionais, como, por exemplo, durante um processo de cicatrização de uma ferida.

► Macrófagos e sistema fagocitário mononuclear

Os macrófagos foram descobertos e inicialmente caracterizados graças à sua capacidade de fagocitose. Eles têm características morfológicas muito variáveis, que dependem de seu estado de atividade funcional e do tecido que habitam. Quando corantes vitais, como azul tripan ou tinta nanquim, são injetados em animais, os macrófagos fagocitam e acumulam o corante em grânulos ou vacúolos citoplasmáticos visíveis ao microscópio de luz (Figura 5.5).

Ao microscópio eletrônico, os macrófagos são caracterizados por apresentarem uma superfície irregular com protrusões e reentrâncias, o que define sua grande atividade de pinocitose e fagocitose. Geralmente, eles contêm um complexo de Golgi bem desenvolvido, muitos lisossomos e um retículo endoplasmático granuloso proeminente (Figuras 5.6 e 5.7).

Os macrófagos derivam de células precursoras da medula óssea, as quais se dividem, produzindo os monócitos, que circulam no sangue. Em uma segunda etapa, os monócitos cruzam as paredes de vênulas pericíticas e capilares (ver Capítulo 11, *Sistema Circulatório*), e penetram o tecido conjuntivo, no qual amadurecem e adquirem as características morfológicas e funcionais de macrófagos. Dessa maneira, monócitos e macrófagos são a mesma

célula em diferentes estágios de maturação. Os macrófagos dos tecidos podem proliferar localmente, produzindo novas células.

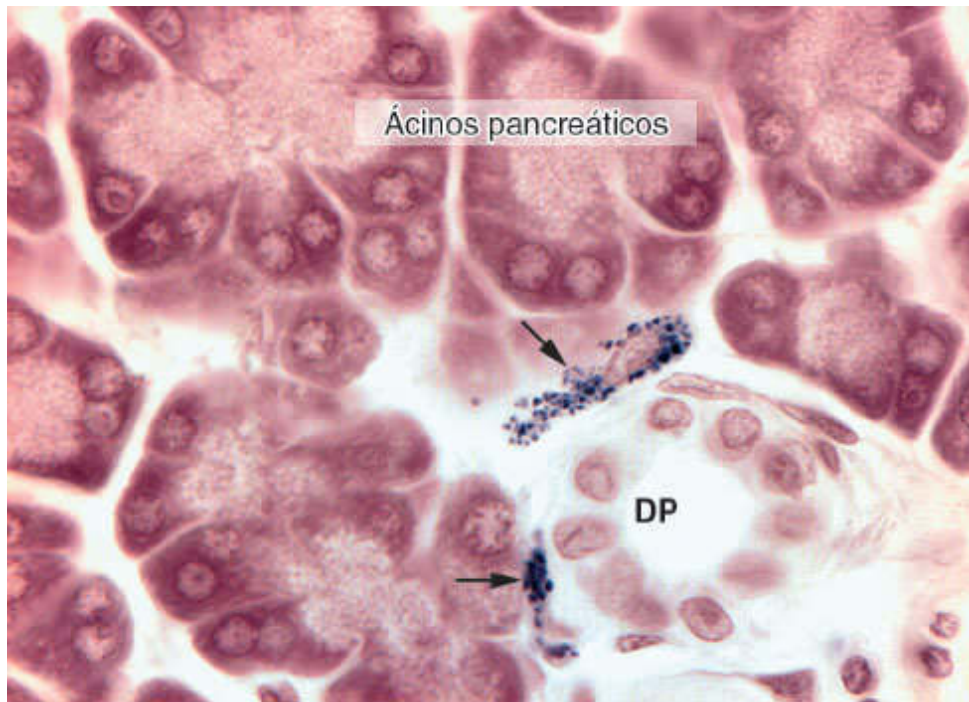



FIGURA 5.5 Corte histológico do pâncreas de um rato injetado com o corante vital azul tripan. Observe que dois macrófagos (*setas*) situados ao redor de um ducto pancreático (DP) fagocitaram e acumularam o corante em grânulos citoplasmáticos (fagossomos). (HE. Grande aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

Os macrófagos estão distribuídos na maioria dos órgãos e constituem o sistema fagocitário mononuclear (Tabela 5.2). São células de vida longa e podem sobreviver por meses nos tecidos. Em algumas regiões, eles recebem nomes especiais, como *células de Kupffer*, no fígado; *micróglia*, no sistema nervoso central; *células de Langerhans*, na pele; e *osteoclastos*, no tecido ósseo. O processo de transformação de monócito-macrófago resulta em

aumento no tamanho da célula e na síntese de proteína. Durante o processo, aumentam também o complexo de Golgi e o número de lisossomos, microtúbulos e microfilamentos.

HISTOLOGIA APLICADA

Os macrófagos atuam como elementos de defesa. Eles fagocitam restos celulares, fragmentos de fibras da matriz extracelular, células neoplásicas (cancerosas), bactérias e elementos inertes que penetram o organismo. Os macrófagos também são células secretoras capazes de produzir uma impressionante variedade de substâncias que participam nas funções de defesa e reparo dos tecidos.

Quando estimulados adequadamente, podem aumentar de tamanho e se organizar em grupos, formando células epitelioides (por se assemelharem levemente a células epiteliais), ou ainda várias células podem fundir-se para formar células gigantes de corpo estranho. Esses dois tipos especiais são vistos apenas em algumas condições patológicas (Figura 5.8).

Os macrófagos têm papel preponderante na remoção de restos celulares e componentes extracelulares alterados formados durante os processos de involução fisiológica de tecidos ou órgãos. Durante a gestação, por exemplo, o útero aumenta de tamanho, e sua parede se torna espessa. Imediatamente após o parto, esse órgão sofre involução, durante a qual o excesso de tecido é destruído pela ação de macrófagos.

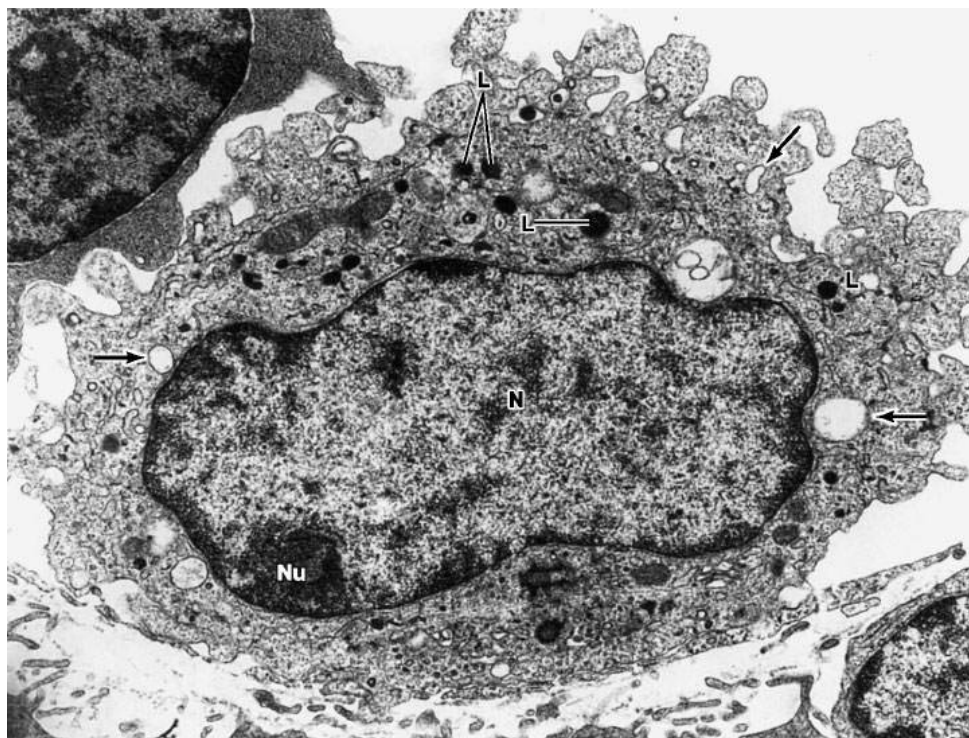



FIGURA 5.6 Micrografia eletrônica de um macrófago. Observe lisossomos secundários (L), núcleo (N) e nucléolo (Nu). As *setas* indicam vacúolos de fagocitose.

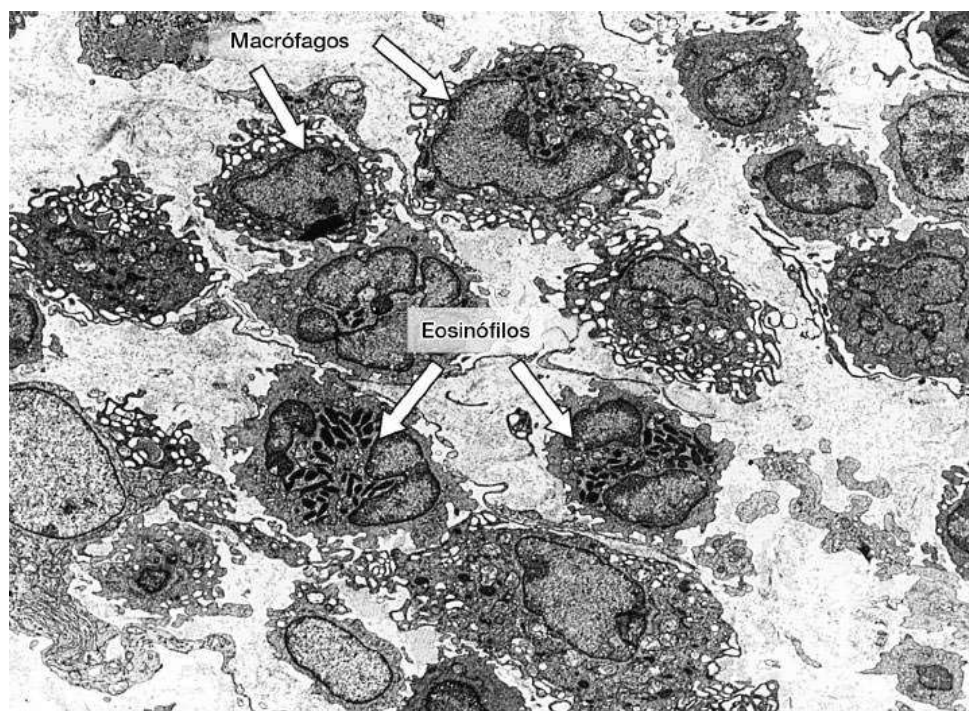



FIGURA 5.7 Micrografia eletrônica de vários macrófagos e dois eosinófilos em uma região adjacente a um tumor, que ilustra a participação de macrófagos na reação dos tecidos à invasão pelo tumor.

Tabela 5.2

Distribuição e principais funções das células do sistema fagocitário mononuclear.

Tipo celular	Localização	Principal função
Monócito	Sangue	Precursor dos macrófagos
Macrófago	Tecido conjuntivo, órgãos linfoides	Fagocitose de substâncias estranhas e bactérias; processamento e apresentação de antígenos; secreção de citocinas e fatores quimiotáticos que participam da inflamação
Célula de Kupffer	Fígado	Igual aos macrófagos

Micróglia	Sistema nervoso central e periférico	Igual aos macrófagos
Célula de Langerhans	Pele	Processamento e apresentação de antígeno
Célula dendrítica	Linfonodo	Processamento e apresentação de antígeno
Osteoclasto	Osso (fusão de vários macrófagos)	Reabsorção do osso
Célula gigante multinucleada	Tecido conjuntivo (fusão de vários macrófagos)	Segregação e digestão de corpos estranhos

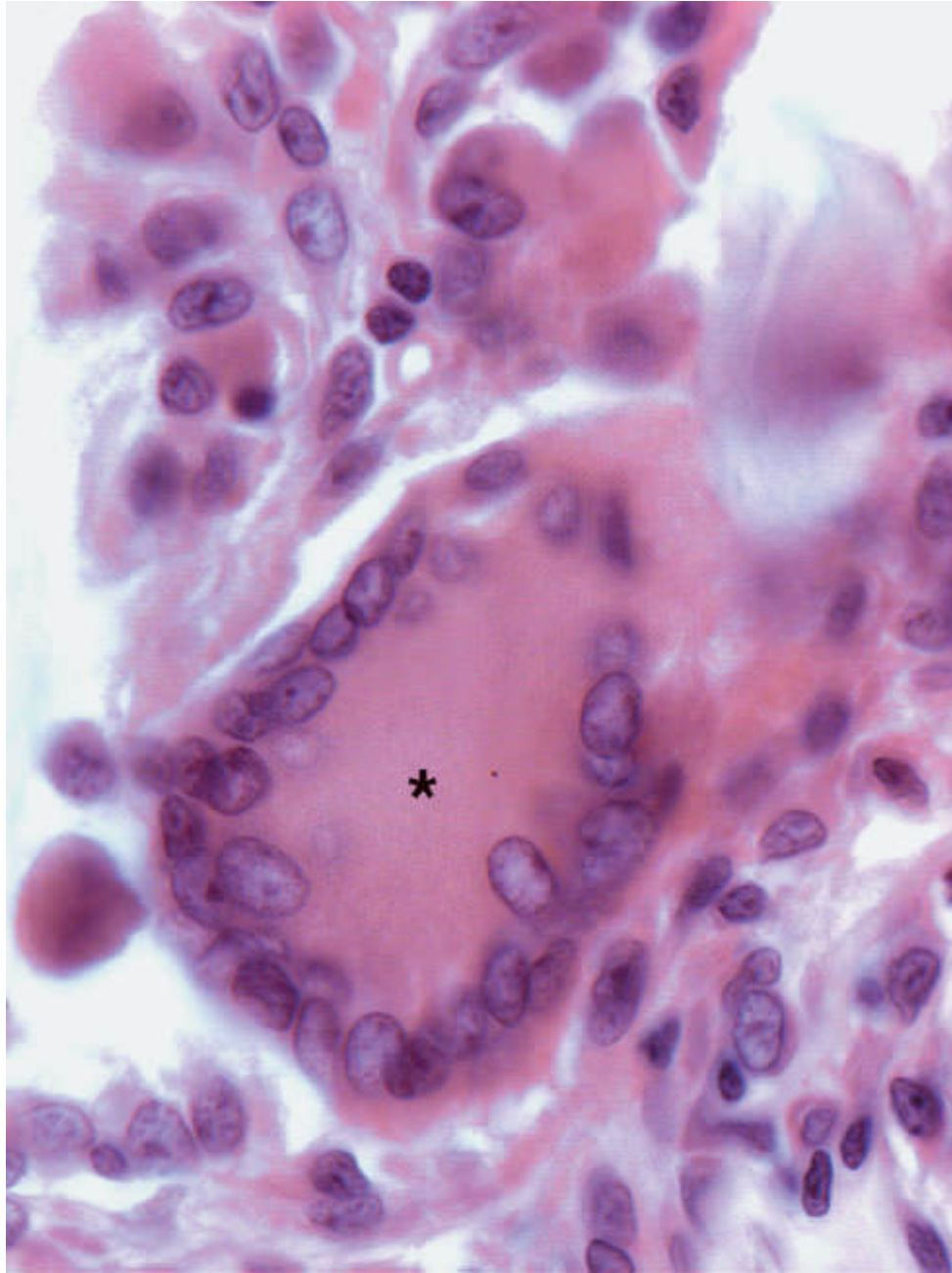



FIGURA 5.8 Corte histológico da pele de um rato, que mostra uma célula gigante (*asterisco*) formada pela fusão de vários macrófagos. (HE. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

Mastócitos

Os mastócitos são amplamente distribuídos pelo corpo, mas são particularmente abundantes na derme e nos sistemas digestório e respiratório.

O mastócito maduro é uma célula globosa, grande e com citoplasma repleto de grânulos que se coram intensamente. O núcleo é pequeno, esférico, central e de difícil observação por estar frequentemente encoberto pelos grânulos citoplasmáticos.

PARA SABER MAIS

Papel dos macrófagos na resposta imunológica

Os macrófagos participam nos processos de defesa imunológica (resistência mediada por células) contra infecção por bactérias, protozoários, fungos e metazoários (p. ex., parasitoses por vermes). Atuam também na defesa imunológica contra tumores, na produção extra-hepática de bile, no metabolismo de gordura e ferro e na destruição de hemácias envelhecidas.

Quando estimulados (por injeção de substâncias estranhas ou por infecções), os macrófagos passam por modificações morfológicas e metabólicas, sendo chamados de macrófagos ativados. Essas células adquirem novas características, ativando seu metabolismo e aumentando sua capacidade de matar, fagocitar e digerir partículas estranhas por meio da ativação de suas enzimas lisossômicas.

Os macrófagos participam ainda dos processos de digestão parcial e da apresentação de antígenos (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). Um exemplo típico de células processadoras de antígeno é o macrófago encontrado na epiderme da pele, denominado célula de Langerhans (ver Capítulo 18, *Pele e Anexos*). Embora os macrófagos sejam os principais apresentadores de antígenos, outras células, tais como fibroblastos, astrócitos, células endoteliais e células epiteliais da tireoide, quando submetidas a situações especiais, também podem desempenhar esse tipo de função.

A principal função dos mastócitos é estocar, em seus grânulos secretores, mediadores químicos da resposta inflamatória, como a histamina, que promove aumento da permeabilidade vascular, e os glicosaminoglicanos sulfatados, como a heparina. Os mastócitos também colaboram com as reações imunes e têm um papel fundamental na inflamação, nas reações alérgicas e nas infestações parasitárias.

Os grânulos dos mastócitos são metacromáticos devido à alta concentração de radicais ácidos presentes nos glicosaminoglicanos (heparina ou condroitim sulfato) (Figura 5.9). Metacromasia é a propriedade que certas moléculas têm de mudar a cor de alguns corantes básicos (p. ex., azul de toluidina). Nesse caso, a estrutura contendo a molécula metacromática fica com uma cor diferente (púrpura/vermelho) daquela do corante utilizado (azul).

Embora sejam morfologicamente semelhantes, existem no tecido conjuntivo pelo menos duas populações de mastócitos. Um tipo é denominado mastócito do tecido conjuntivo, encontrado na pele e na cavidade peritoneal, cujos grânulos contêm uma substância anticoagulante, a heparina. O segundo tipo é denominado mastócito da mucosa, que é encontrado na mucosa intestinal e nos pulmões, e seus grânulos contêm condroitim sulfato em vez de heparina.

FIGURA 5.9 Corte histológico de língua de rato. Observe vários mastócitos no tecido conjuntivo que envolve as células musculares e os vasos sanguíneos. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

PARA SABER MAIS

Componentes dos grânulos dos mastócitos

Os grânulos dos mastócitos também contêm mastocitoproteases neutras e o fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia, mais conhecido pela sigla ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*). Os mastócitos secretam também alguns leucotrienos (C4, D4, E4) ou SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*), que promovem lentas contrações do músculo liso. Essas substâncias, porém, não existem pré-formadas na célula. Elas são sintetizadas a partir dos fosfolipídios da membrana plasmática e imediatamente liberadas para o meio extracelular quando o mastócito recebe sinais apropriados, como, por exemplo, por meio da interação com fibroblastos. As moléculas produzidas pelos mastócitos atuam como secreções do tipo parácrino (que agem localmente).

Os mastócitos originam-se de células precursoras hematopoéticas (produtoras de sangue) situadas na medula óssea. Esses mastócitos imaturos circulam no sangue, cruzam a parede de vênulas e capilares e penetram os tecidos, onde vão proliferar e se diferenciar. Embora sejam, em muitos aspectos, semelhantes aos leucócitos basófilos, os mastócitos têm origem de uma célula-tronco diferente.

A superfície dos mastócitos contém receptores específicos para imunoglobulina E (IgE), produzida pelos plasmócitos. A maior parte das moléculas de IgE fixa-se na superfície dos mastócitos e dos granulócitos basófilos; muito pouco permanece no plasma.

HISTOLOGIA APLICADA

A liberação de mediadores químicos armazenados nos mastócitos promove reações alérgicas denominadas reações de hipersensibilidade imediata, porque ocorrem em poucos minutos após a penetração do antígeno em indivíduos previamente sensibilizados pelo mesmo antígeno. Há muitos exemplos de reações de hipersensibilidade imediata; porém, o choque anafilático é o exemplo mais drástico, sendo potencialmente uma ocorrência fatal.

O processo de anafilaxia consiste na seguinte sequência de eventos: a primeira exposição ao antígeno (alergênio), tal como veneno de abelha, resulta na produção de IgE, uma classe de imunoglobulina (anticorpo), pelos plasmócitos. A IgE liga-se avidamente à superfície dos mastócitos. A segunda exposição ao mesmo antígeno resulta na ligação do antígeno à IgE que está presa à superfície do mastócito. Esse evento dispara a secreção de grânulos dos mastócitos, liberando histamina, leucotrienos, ECF-A e heparina (Figura 5.10). A degranulação dos mastócitos também ocorre por ação de moléculas do complemento que participam nas reações imunes citadas no Capítulo 14.

A histamina causa contração do músculo liso (principalmente dos bronquíolos), além de dilatação e aumento da permeabilidade, principalmente em vênulas pós-capilares. Após a liberação para o espaço extracelular, a histamina é imediatamente inativada por histaminases produzidas por eosinófilos atraídos para o local por ação do ECF-A. Embora a heparina tenha ação anticoagulante, em humanos, durante o choque anafilático, não há alteração na formação do coágulo.

► Plasmócitos

Os plasmócitos são células grandes e ovoides com um citoplasma basófilo que reflete sua riqueza em retículo endoplasmático granuloso (Figuras 5.11 a 5.14). O complexo de Golgi e os centríolos localizam-se em uma região próxima do núcleo, a qual aparece pouco corada nas preparações histológicas rotineiras.

O núcleo dos plasmócitos é esférico e excêntrico e contém grumos de cromatina que se alternam regularmente com áreas claras em um arranjo que lembra raios de uma roda de carroça. Os plasmócitos são pouco numerosos no tecido conjuntivo normal, exceto nos locais sujeitos à penetração de bactérias e proteínas estranhas, como a mucosa intestinal. São abundantes nas inflamações crônicas, em que predominam plasmócitos, linfócitos e macrófagos.

HISTOLOGIA APLICADA

Os plasmócitos são células derivadas dos linfócitos B e responsáveis pela síntese de anticorpos. Anticorpos são glicoproteínas da família das imunoglobulinas produzidas em resposta à penetração de moléculas estranhas ao organismo, que recebem o nome de antígenos. Cada anticorpo formado é específico para o antígeno que provocou sua formação e se combina especificamente com o mesmo, embora algumas vezes possa combinar-se com outro antígeno que tenha configuração molecular muito semelhante. Os efeitos da reação antígeno-anticorpo são muito variados, podendo neutralizar as ações prejudiciais que o antígeno teria sobre o organismo. Quando se trata de uma toxina (tetânica, diftérica), esta pode perder sua capacidade de causar dano ao organismo ao se combinar com o respectivo anticorpo.

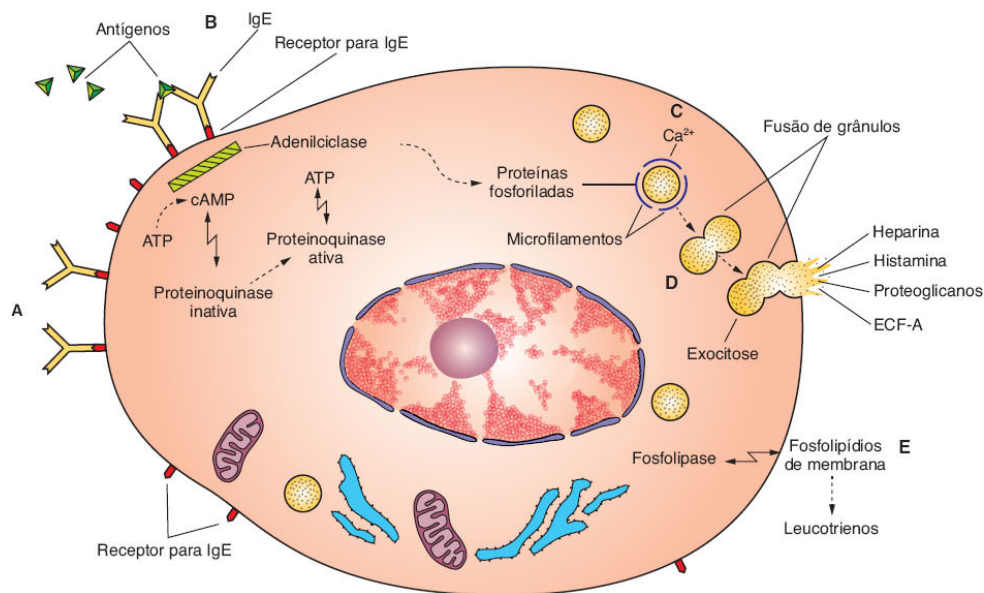



FIGURA 5.10 Mecanismo de secreção pelos mastócitos. **A.** Moléculas de IgE ligam-se a receptores de superfície celular. **B.** Após a segunda exposição ao

antígeno (p. ex., veneno de abelha), as moléculas de IgE presas aos receptores ligam-se ao antígeno. Esta ligação ativa a adenilciclase e resulta na fosforilação de certas proteínas. **C.** Ao mesmo tempo, há uma entrada de Ca^{2+} na célula. **D.** Este evento promove a fusão de grânulos citoplasmáticos específicos e a exocitose de seu conteúdo. **E.** Além disso, fosfolipases atuam nos fosfolipídios da membrana, produzindo leucotrienos. O processo de extrusão não lesa a célula, a qual permanece viável e sintetiza novos grânulos. ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; ECF-A: fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia; IgE: imunoglobulina E.

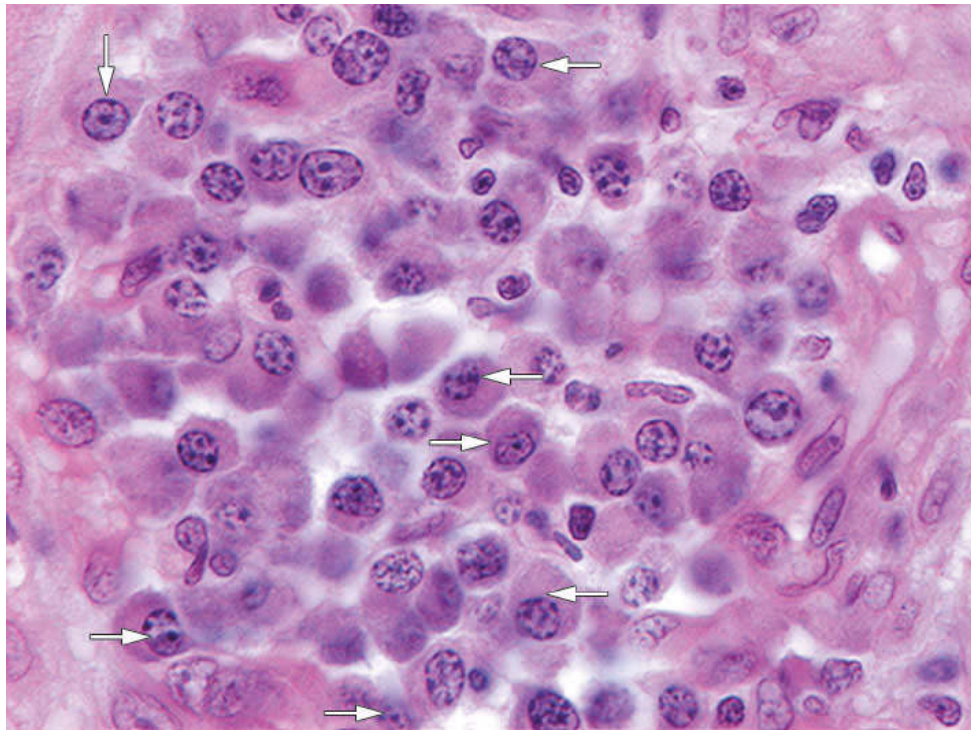



FIGURA 5.11 Processo inflamatório crônico que mostra um conjunto de plasmócitos (*setas*) caracterizados por seu tamanho e abundante citoplasma basófilo, refletindo a riqueza de seu retículo endoplasmático granuloso, responsável pela síntese e glicosilação inicial dos anticorpos. O complexo de Golgi é bem desenvolvido e é onde ocorre a glicosilação terminal dos anticorpos (glicoproteínas). Os plasmócitos produzem anticorpos que participam de modo importante nas reações imunes. (HE. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

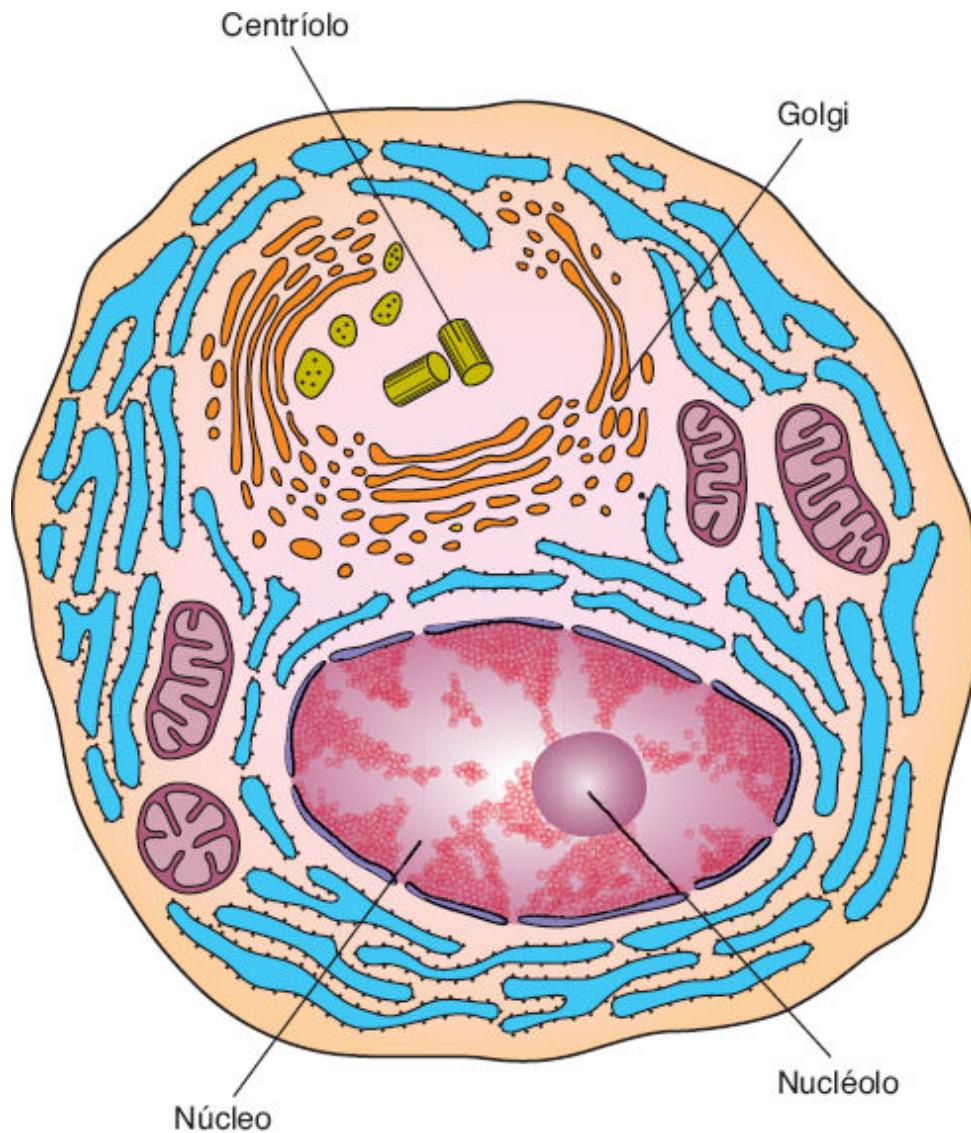



FIGURA 5.12 Desenho esquemático que mostra a ultraestrutura de um plasmócito. A célula contém um retículo endoplasmático bem desenvolvido, com cisternas dilatadas contendo imunoglobulinas (anticorpos). Nos plasmócitos, a secreção proteica não se reúne em grânulos de secreção de grandes dimensões. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

► Leucócitos

Mesmo em situação normal, os tecidos conjuntivos contêm leucócitos (glóbulos brancos), que migram do sangue através da parede de capilares e vênulas pós-capilares, por um processo chamado diapedese (ver Figura 5.14). Esse processo aumenta muito durante as invasões locais de microrganismos, uma vez que os leucócitos são células especializadas na defesa contra microrganismos agressores.

A inflamação é uma reação celular e vascular contra substâncias estranhas, na maioria dos casos bactérias patogênicas ou substâncias químicas irritantes. Os sinais clássicos de inflamação, como vermelhidão, edema, calor e dor, foram descritos inicialmente por Celso (século 1 d.C.). Muito tempo depois, a alteração da função foi adicionada como um quinto sinal.

A inflamação se inicia com uma liberação local de mediadores químicos da inflamação, substâncias de diferentes origens (principalmente de células e proteínas do plasma sanguíneo) que induzem alguns dos eventos característicos, como, por exemplo, aumento do fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular, quimiotaxia e fagocitose.

Os leucócitos não retornam ao sangue depois de terem residido no tecido conjuntivo, com exceção dos linfócitos, que circulam continuamente em vários compartimentos do corpo (sangue, linfa, tecidos conjuntivos, órgãos linfáticos). O Capítulo 12, *Células do Sangue*, apresenta uma análise detalhada da estrutura e das funções dos leucócitos.

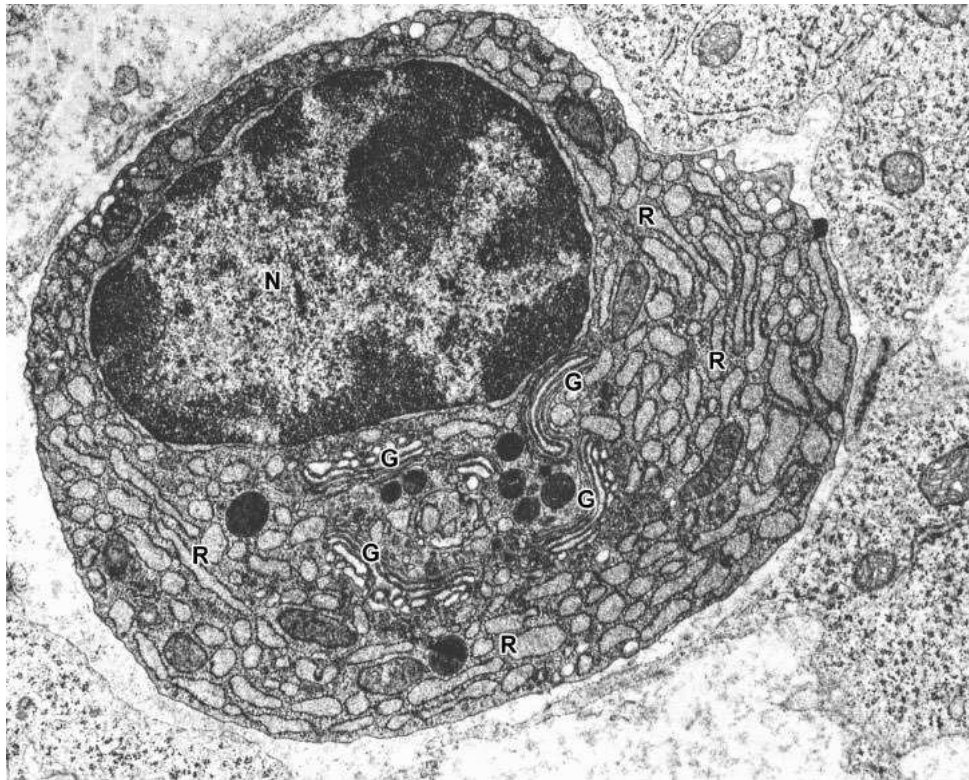



FIGURA 5.13 Micrografia eletrônica de um plasmócito que mostra seu retículo endoplasmático muito desenvolvido (R), com cisternas dilatadas pela abundância de proteínas no seu interior (imunoglobulinas). Quatro perfis de complexo de Golgi (G) são observados na região do centro celular, próximo ao núcleo (N). (Pequeno aumento. Cortesia de P. Abrahamsohn.)

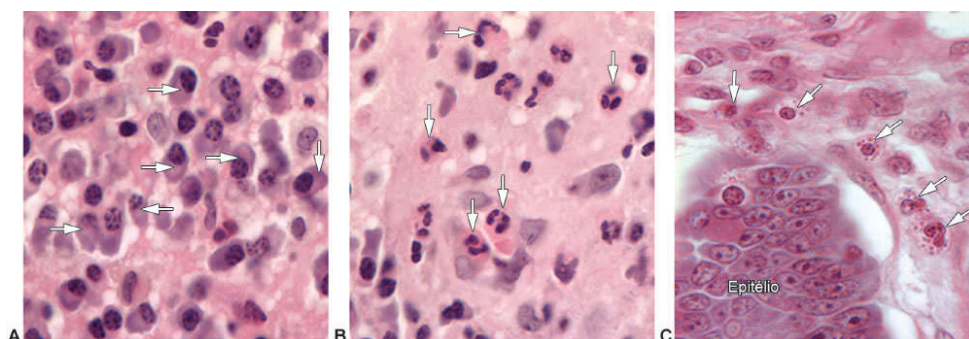



FIGURA 5.14 **A.** Corte histológico que mostra uma região de inflamação crônica com grande acúmulo de plasmócitos. Observe as regiões claras correspondentes ao complexo de Golgi, uma das características dessas células (*setas*). **B.** Corte

histológico mostrando uma região de inflamação aguda caracterizada por grande quantidade de neutrófilos (*setas*), os quais podem ser identificados pelo núcleo bilobulado e pelo citoplasma acidófilo. **C.** Corte histológico de intestino delgado mostrando eosinófilos (*setas*), identificados por núcleos bilobulados e grânulos eosinófilos (corados pela eosina) no citoplasma. (Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

► Células adiposas

Células adiposas são células do tecido conjuntivo que se tornaram especializadas no armazenamento de energia na forma de triglicerídios (gorduras neutras), que serão descritos no Capítulo 6, *Tecido Adiposo*.

HISTOLOGIA APLICADA

O aumento da permeabilidade vascular é causado pela ação de substâncias vasoativas; um exemplo é a histamina, a qual é liberada por mastócitos e leucócitos basófilos. O aumento do fluxo do sangue e da permeabilidade vascular é responsável pelo inchaço local (edema), pela vermelhidão e pelo calor. A dor é decorrente, principalmente, da ação de mediadores químicos nas terminações nervosas. A quimiotaxia (fenômeno pelo qual tipos específicos de células são atraídos por algumas moléculas) é responsável pela migração de grandes quantidades de tipos celulares específicos para as regiões de inflamação. Como consequência da quimiotaxia, leucócitos cruzam as paredes de vênulas pós-capilares por meio do processo de diapedese, invadindo a área inflamada.

FIBRAS DO TECIDO CONJUNTIVO

As fibras do tecido conjuntivo são formadas por proteínas que se polimerizam, formando estruturas muito alongadas. Os três tipos principais observados ao microscópio são as colágenas, as reticulares e as elásticas. Bioquimicamente, as fibras colágenas e as fibras reticulares são formadas pela proteína colágeno, e as fibras elásticas são compostas principalmente pela proteína elastina. Portanto, na realidade, existem apenas dois sistemas de fibras: o sistema colágeno, constituído por fibras colágenas e reticulares, e o sistema elástico, formado pelas fibras elásticas, elaunínicas e oxitalânicas.

A distribuição desses três tipos de fibras varia em diferentes tipos de tecidos conjuntivos. Em muitos casos, as características morfológicas e funcionais dos tecidos dependem do tipo predominante de fibra neles presente, que confere as propriedades específicas ao tecido. Um exemplo é o caso do tecido elástico, variedade de tecido conjuntivo dotado de grande elasticidade, graças à sua riqueza em fibras elásticas.

► Fibras colágenas

Durante o processo de evolução dos organismos, a família de um grupo de proteínas estruturais, influenciada pelo meio ambiente e pelas necessidades funcionais do organismo dos animais, modificou-se e adquiriu variáveis graus de rigidez, elasticidade e força de tensão. Essas proteínas são conhecidas coletivamente como colágeno, e os principais exemplos dos vários tipos de colágeno são encontrados na pele, no osso, na cartilagem, no músculo liso e na lâmina basal.

O colágeno é o tipo mais abundante de proteína do organismo, representando 30$$$ do seu peso seco. Os colágenos dos vertebrados constituem uma família de proteínas produzidas por diferentes tipos de células e se distinguem por sua composição química, características morfológicas, distribuição e funções. A Tabela 5.3 lista os tipos mais representativos de colágeno. De acordo com sua estrutura e função, ele é classificado nos seguintes grupos:

- Colágenos que formam longas fibrilas: moléculas de colágeno dos tipos I, II, III, V ou XI se agregam para formar fibrilas longas de colágeno, que são claramente visíveis ao microscópio eletrônico (Figura 5.15). O colágeno do tipo I é o mais abundante e amplamente distribuído no organismo. Ele se apresenta como estruturas classicamente denominadas fibrilas de colágeno, que constituem a estrutura dos ossos, dentina, tendões, cápsulas de órgãos, derme etc.
- Colágenos associados a fibrilas: formam estruturas curtas que ligam as fibrilas de colágeno umas às outras e a outros componentes da matriz extracelular. Pertencem a este grupo os colágenos dos tipos IX, XII e XIV
- Colágeno que forma rede: o colágeno cujas moléculas se associam para formar uma rede é o do tipo IV, um dos principais componentes estruturais das lâminas basais, nas quais exercem o papel de aderência e de filtração
- Colágeno de ancoragem: é do tipo VII, encontrado nas fibrilas que ancoram as fibras de colágeno tipo I à lâmina basal (ver Figura 4.1 A).

Antigamente, considerava-se que a síntese de colágeno ocorria apenas em um grupo restrito de células do conjuntivo, como

fibroblastos, condroblastos e osteoblastos. Atualmente, entretanto, existem suficientes evidências de que vários outros tipos de células produzem essa proteína (ver Tabela 5.3). Os principais aminoácidos que constituem o colágeno são a glicina (33,5$$$), a prolina (12$$$) e a hidroxiprolina (10$$$). Outros aminoácidos como a hidroxiprolina e a hidroxilisina também são característicos do colágeno.

As fibrilas de colágeno são formadas pela polimerização de unidades moleculares alongadas denominadas tropocolágeno, que medem 280 nm de comprimento e 1,5 nm de espessura. O tropocolágeno consiste em três subunidades (cadeias polipeptídicas) arranjadas em tríplice hélice (Figura 5.16). A sequência de aminoácidos de todos os colágenos é caracteristicamente reconhecida por conter a glicina repetida a cada terceira posição da sequência. Os vários tipos de colágeno resultam de diferenças na estrutura química dessas cadeias polipeptídicas.

Nos colágenos tipos I, II e III, as moléculas de tropocolágeno se agregam em subunidades (microfibrilas), que se juntam para formar fibrilas. Pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas são essenciais para a união dessas moléculas. Posteriormente, essa união é reforçada pela formação de ligações covalentes, catalisadas pela atividade da enzima lisil oxidase, que oxida moléculas do aminoácido lisina, estabelecendo pontes entre elas.

As fibrilas de colágeno são estruturas finas e alongadas com diâmetro variável (20 a 90 nm) e que podem alcançar vários micrômetros de extensão. Elas contêm estriações transversais com uma periodicidade característica de 64 nm, determinada pela sobreposição das moléculas de tropocolágeno (Figura 5.17). As faixas escuras resultam da existência de aminoácidos ricos em

radicais químicos livres nestas regiões das moléculas e, por isso, retêm maior quantidade de contraste (geralmente chumbo) utilizado na preparação dos tecidos para estudos ao microscópio eletrônico.

Nos colágenos tipos I e III, essas fibrilas se associam para formar fibras (ver Figura 5.17). O colágeno do tipo II, observado na cartilagem, forma fibrilas, mas não fibras (Figura 5.18). O colágeno do tipo IV, encontrado nas lâminas basais, não forma fibrilas nem fibras. Nesse tipo, as moléculas de tropocolágeno se ligam de modo peculiar, formando uma trama complexa que lembra a estrutura de uma “tela de galinheiro”.

PARA SABER MAIS

Haja vista sua grande importância biológica para inúmeras funções do organismo, o colágeno continua sendo intensamente investigado. Atualmente, mais de 25 tipos já foram identificados em situações normais e patológicas. Recentemente, por exemplo, foi identificado o colágeno tipo XXIV, produzido por osteoblastos (células do tecido ósseo). Identificou-se também o tipo XXV, presente durante a etapa de inervação de motoneurônios durante o desenvolvimento neuromuscular.

Tabela 5.3

Tipos de colágeno.

Tipo	Estrutura	Microscopia de luz	Tecidos representativos	Principal função
Colágenos que formam fibrilas				
I	Molécula de	Espesso,	Pele, tendão, osso,	Resistência à tensão

	300 nm, periodicidade de 67 nm	altamente birrefringente, fibrilas não argirófilas	dentina	
II	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Agregado frouxo de fibrilas, birrefringente	Cartilagem, corpo vítreo	Resistência à pressão
III	Periodicidade de 67 nm	Fino, fracamente birrefringente, fibras argirófilas	Pele, músculo, vasos, frequentemente se associa ao tipo I	Manutenção da estrutura de órgãos expansíveis
V	Molécula de 390 nm Domínio N-terminal globular	Frequentemente se associa a fibras de colágeno I	Tecidos fetais, pele, osso, placenta	Participa na função do tipo I
XI	Molécula de 300 nm	Fibras pequenas	Cartilagem	Participa na função do tipo II
Colágenos associados a fibrilas				
IX	Molécula de 200 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Cartilagem, corpo vítreo	Liga-se a glicosaminoglicanos; associado a colágeno tipo II
XII	Molécula de 300 nm, periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Tendão embrionário e pele	Interage com colágeno tipo I
XIV	Periodicidade de 67 nm	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Pele fetal e tendão	Desconhecida
Colágeno que forma fibrilas de ancoragem				
VII	Molécula de 450 nm Domínios globulares	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Interface epitélio-conjuntivo	Ancora a lâmina basal da epiderme ao estroma subjacente
Colágeno que forma rede				

IV	Rede bidimensional	Não visível; detectado por imunocitoquímica	Todas as membranas basais	Suporta estruturas delicadas, filtração

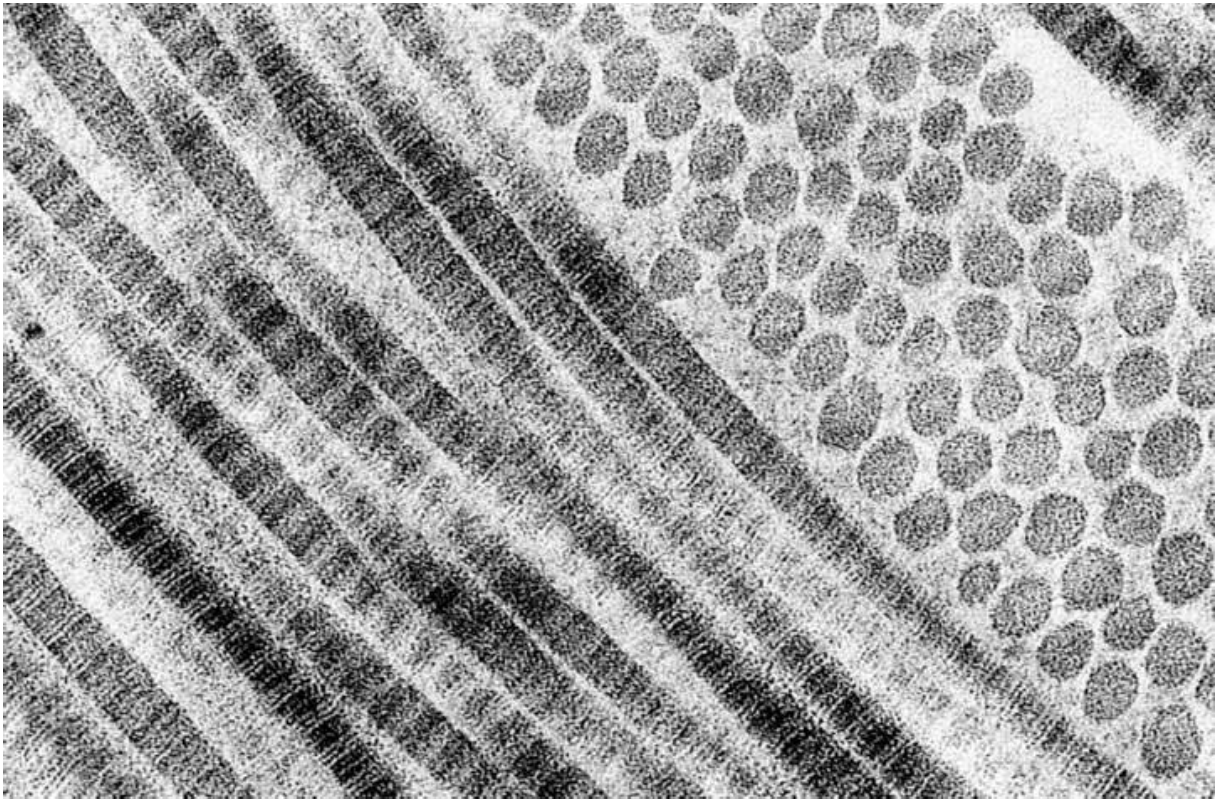



FIGURA 5.15 Micrografia eletrônica de fibrilas colágenas humanas em cortes transversais e longitudinais. Cada fibrila consiste em bandas claras e escuras que se alternam, as quais são subdivididas por estriações transversais. O espaço entre elas é preenchido por matriz extracelular fundamental. (Grande aumento.)

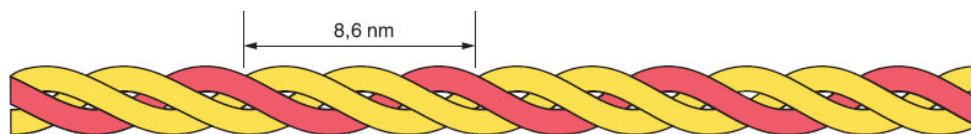



FIGURA 5.16 Na forma mais abundante de colágeno (tipo I), cada molécula (tropocolágeno) é composta por duas cadeias peptídicas do tipo α1 e uma do tipo α2, cada uma delas com massa molecular de aproximadamente 100 kDa. As cadeias α são enroladas em α-hélice com giro à direita, sendo mantidas juntas

por pontes de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Cada volta completa da hélice percorre uma distância de 8,6 nm. Cada molécula de tropocolágeno tem 280 nm de comprimento e 1,5 nm de espessura.

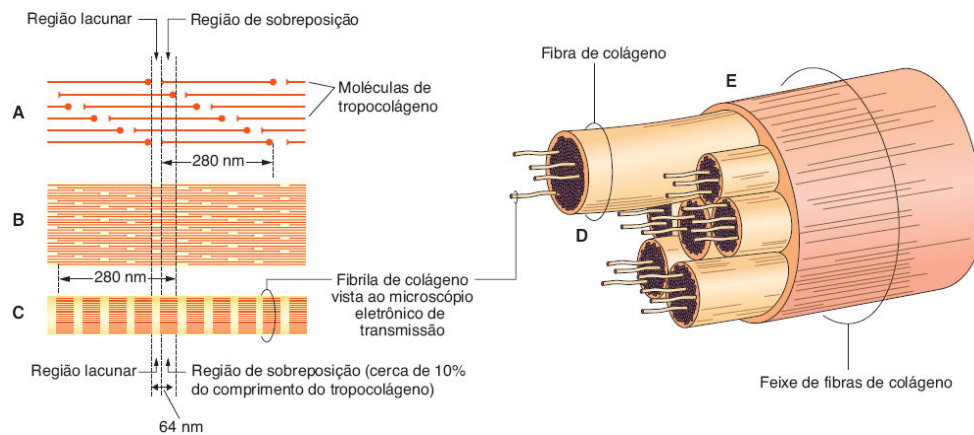



FIGURA 5.17 O desenho esquemático mostra como as moléculas de colágeno (tropocolágeno) se agregam para formar fibrilas, fibras e feixes. Cada uma das unidades de tropocolágeno mede 280 nm de comprimento e se sobrepõe uma à outra (**A**). Esse arranjo resulta em regiões de sobreposição e regiões lacunares (**B**), que viabilizam a estriação transversal característica da fibrila de colágeno, com faixas claras e escuras que se alternam a cada 64 nm, como observado ao microscópio eletrônico (**C**). Os agregados de fibrilas formam as fibras (**D**), que tornam a se agregar para formar os feixes de fibras de colágeno (**E**).

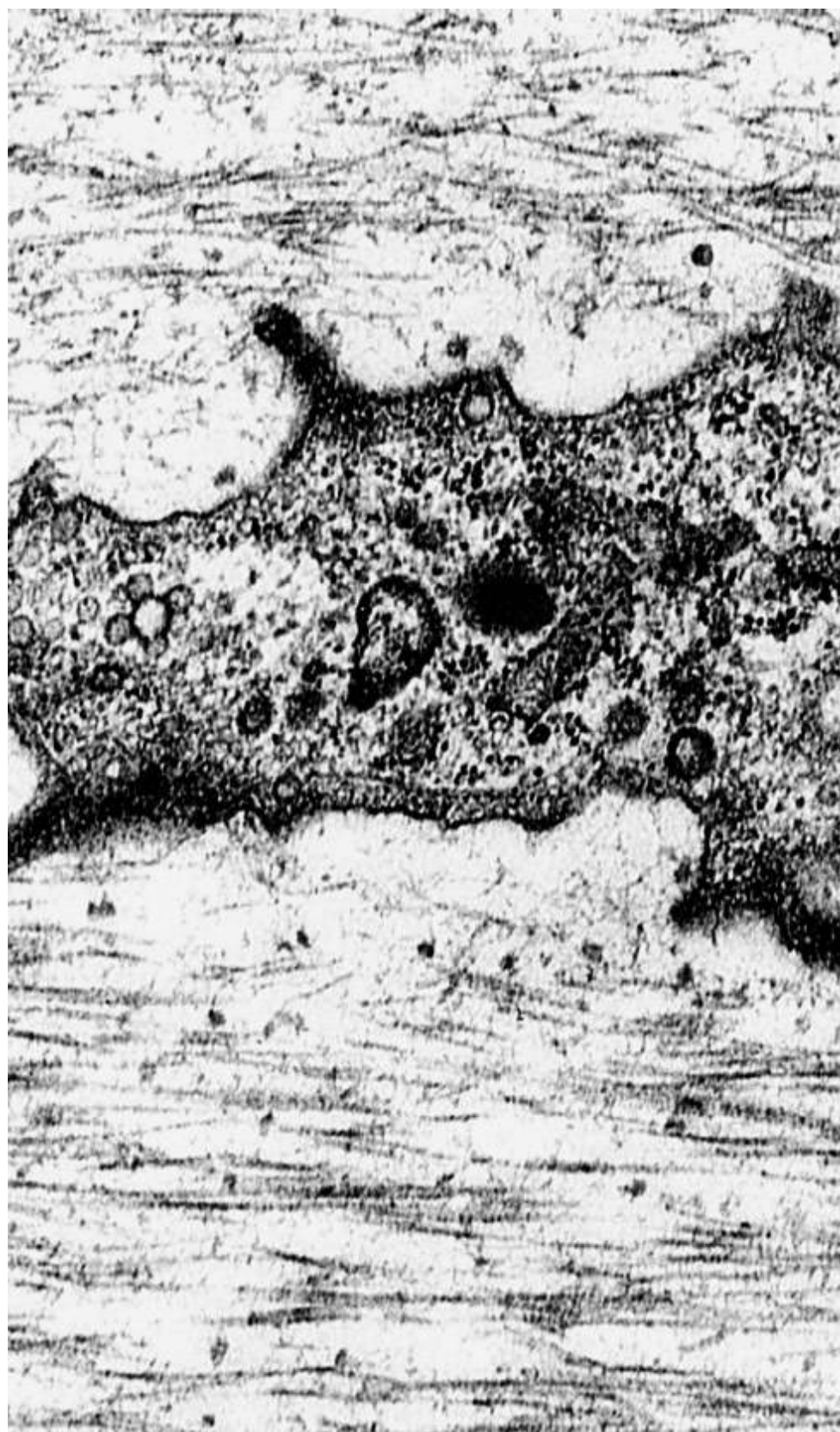



FIGURA 5.18 Micrografia eletrônica da matriz de cartilagem hialina mostrando fibrilas de colágeno do tipo II imersas em abundante substância fundamental. As estriações transversais das fibrilas não são muito nítidas por causa da interação do colágeno com proteoglicanos de condroitim sulfato. No centro da imagem observa-se uma porção de um condrócito. (Médio aumento.)

Biossíntese do colágeno tipo I

Provavelmente porque as fibrilas de colágeno tipo I são as mais abundantes e amplamente distribuídas no organismo, sua biossíntese tem sido intensamente estudada. Os outros colágenos fibrilares provavelmente são formados de acordo com o mesmo padrão descrito para o tipo I, apenas com pequenas diferenças. A biossíntese do colágeno envolve várias etapas (Figura 5.19), algumas das quais são exclusivas do meio extracelular. As principais etapas da biossíntese do colágeno são:

- De acordo com a codificação do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), polirribossomos ligados à membrana do retículo endoplasmático granuloso sintetizam cadeias polipeptídicas (pré-procolágeno), que crescem para o interior das cisternas. Logo após a liberação da cadeia na cisterna do retículo endoplasmático, o peptídio sinal é quebrado, formando-se o procolágeno
- À medida que essas cadeias (α) se formam, ocorre a hidroxilação de prolinas e lisinas. Hidroxilisina e hidroxiprolina livres não são incorporadas às cadeias polipeptídicas. O processo de hidroxilação se inicia logo que a cadeia peptídica alcança determinado comprimento e ainda está ligada ao ribossomo, prosseguindo após a sua liberação na cisterna do

retículo. Duas enzimas são envolvidas neste processo: a prolina hidroxilase e a lisina hidroxilase

- Tão logo a hidroxilisina se forma, começa sua glicosilação. Diferentes tipos de colágeno têm diferentes graus de glicosilação, mas todos eles contêm galactose ou glicosilgalactose ligados à hidroxilisina
- Cada cadeia α é sintetizada com dois peptídios de registro em cada uma das extremidades amino e carboxil. Uma das funções desses peptídios é alinhar as cadeias peptídicas; por isso, eles são chamados peptídios de registro e garantem que as cadeias peptídicas se arranjem de maneira apropriada para formar a tríplice hélice, a qual resulta na formação da molécula de procolágeno. Esta é uma molécula mais longa que o colágeno maduro, solúvel e que não se agrega, o que impede a formação de fibrilas de colágeno no interior da célula. O procolágeno é transportado em vesículas desde o complexo de Golgi até a membrana plasmática, de onde é exocitado para a matriz extracelular. Este processo depende de microtúbulos, que são um dos elementos do citoesqueleto (ver Capítulo 2, *Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma*). No meio extracelular, os peptídios de registro são removidos por proteases específicas chamadas procolágeno peptidases. Sem os peptídios de registro, a molécula passa a ser chamada de tropocolágeno, que é capaz de se polimerizar para formar fibrilas de colágeno. Os resíduos de hidroxiprolina formam pontes de hidrogênio entre as cadeias α, contribuindo para estabilizar a tríplice hélice do tropocolágeno

HISTOLOGIA APLICADA

A síntese de colágeno depende da expressão de vários genes e de vários eventos pós-translacionais. Não é, portanto, surpresa que um grande número de condições patológicas seja diretamente atribuído a uma síntese ineficiente ou anormal do colágeno.

A *osteogenesis imperfecta* decorre de mutação nos genes da cadeia a1 (I) ou a2 (II); porém, em muitos casos, deve-se à deleção total ou parcial do gene 1 (I). Entretanto, a troca de um único aminoácido, particularmente da glicina, é suficiente para causar determinadas doenças. Isso porque, sendo a glicina um aminoácido muito pequeno, possibilita que a tríplice hélice se forme corretamente. Para isso, a glicina deve estar presente em cada terceira posição na cadeia polipeptídica.

Além dessas doenças, várias outras resultam do acúmulo exagerado de colágeno nos tecidos. Na esclerose sistêmica progressiva, quase todos os órgãos podem apresentar um excessivo acúmulo de colágeno (fibrose). Isso ocorre principalmente na pele, no sistema digestório, nos músculos e nos rins, causando grave transtorno funcional nos órgãos implicados. Outro tipo de fibrose é o espessamento localizado na pele (queloides) devido a um depósito excessivo de colágeno que se forma em cicatrizes. Os queloides ocorrem com mais frequência em indivíduos negros e representam um problema muito difícil de ser resolvido clinicamente, não somente pela desfiguração que promovem, como também pelo fato de que quase sempre reaparecem após serem removidos.

Deficiência de vitamina C (ácido ascórbico) leva a escorbuto, doença caracterizada pela degeneração do tecido

conjuntivo. Sem essa vitamina, os fibroblastos produzem um colágeno defeituoso. Esse processo causa uma degeneração generalizada do tecido conjuntivo, que se torna mais acentuada em áreas nas quais o colágeno deve ser renovado com mais frequência. O ligamento periodontal que fixa os dentes no osso alveolar apresenta uma renovação relativamente alta do colágeno; assim, esse ligamento é marcadamente afetado pelo escorbuto, o qual leva à perda dos dentes de pacientes acometidos. O ácido ascórbico é o cofator para a enzima prolina hidroxilase, a qual é essencial para a síntese normal de colágeno. A Tabela 5.4 lista exemplos de algumas patologias causadas pela biossíntese deficiente de colágeno.

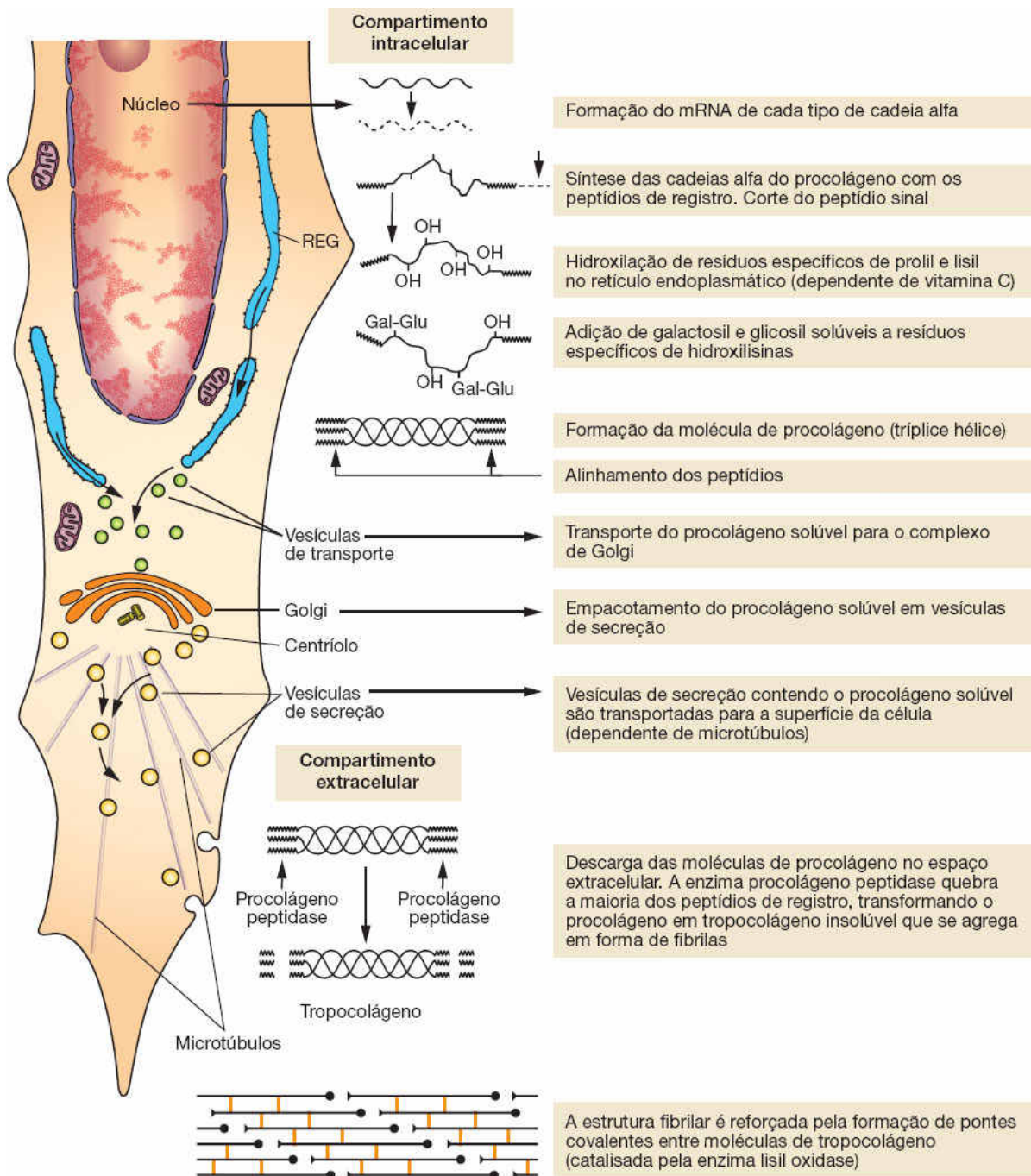



FIGURA 5.19 Representação esquemática que mostra as etapas intracelulares da síntese do colágeno e a fibrilogênese do colágeno, que ocorre no espaço extracelular.

- Nos colágenos tipos I e III, as fibrilas se agregam espontaneamente para formar fibras. Determinados proteoglicanos (decorina, fibromodulina) e glicoproteínas estruturais desempenham papel importante na agregação do tropocolágeno, determinando a espessura e o padrão de agregação das fibrilas
- A estrutura fibrilar é reforçada pela formação de ligações covalentes entre as moléculas de tropocolágeno. Este processo é catalisado pela ação da enzima lisil oxidase (enzima que oxida a lisina), que também atua no espaço extracelular.

Tabela 5.4

Exemplos de distúrbios clínicos que resultam de defeito na síntese de colágeno.

Distúrbio	Defeito	Sinais clínicos
Ehlers-Danlos tipo IV	Falta de transcrição ou translação do colágeno tipo III	Ruptura da aorta e/ou do intestino
Ehlers-Danlos tipo VI	Falta da hidroxilação da lisina	Aumento da elasticidade da pele, ruptura do globo ocular
Ehlers-Danlos tipo VII	Diminuição da atividade da procolágeno peptidase	Aumento da mobilidade articular, luxações frequentes
Escorbuto	Falta de vitamina C (cofator para a prolina hidroxilase)	Ulceração da gengiva, hemorragias
Osteogenesis imperfecta (há oito tipos conhecidos)	Mudança de um dos dois genes para o procolágeno tipo I	Dependendo do tipo: ossos, dentes e articulações defeituosos, alterações da esclera, fraqueza muscular

A síntese de colágeno envolve uma cascata própria de modificações bioquímicas pós-translacionais (que ocorrem após a síntese) da cadeia polipeptídica original. Todas essas mudanças são críticas para a estrutura e a função do colágeno. O grande número de passos envolvidos na biossíntese do colágeno aumenta a possibilidade de defeitos durante o processo, seja por falha enzimática, defeitos genéticos ou outras anomalias.

A renovação do colágeno é, em geral, muito lenta. Em determinados órgãos, como tendão e ligamentos, o colágeno é muito estável; ao contrário, como mencionado anteriormente, sua renovação é muito rápida no ligamento periodontal. Para ser renovado, é necessário que ele seja primeiramente degradado, e essa degradação é iniciada por enzimas específicas chamadas colagenases. Elas cortam a molécula de colágeno em duas partes, as quais são sensíveis a uma posterior degradação inespecífica por proteases (enzimas que degradam proteínas).

Fibras de colágeno tipo I

As fibras colágenas compostas por colágeno tipo I são as mais numerosas no tecido conjuntivo. No estado fresco, elas têm cor branca, conferindo a mesma cor aos tecidos nos quais predominam, como aponeuroses e tendões.

Essas fibras são birrefringentes, pois são constituídas por moléculas alongadas arranjadas paralelamente umas às outras. Desse modo, quando examinadas ao microscópio de polarização, entre filtros polaroides, as fibras colágenas aparecem brilhantes contra um fundo escuro. Alguns corantes ácidos compostos por moléculas alongadas, como, por exemplo, o *sirius red*, são capazes de se ligar paralelamente a moléculas de colágeno, intensificando consideravelmente sua birrefringência característica e produzindo

uma cor amarela intensa. Em razão dessa propriedade, o *sirius red* é utilizado como método específico para a detecção do colágeno, embora possa também ligar-se a outras moléculas com estrutura organizada, como é o caso do ácido desoxirribonucleico (DNA).

Em alguns locais do organismo, as fibras de colágeno organizam-se paralelamente umas às outras, formando feixes de colágeno. As fibras são estruturas longas com percurso sinuoso; por causa disso, suas características morfológicas plenas são difíceis de serem estudadas em cortes histológicos (Figura 5.20). Para essa finalidade, um preparado histológico por distensão é mais conveniente (Figura 5.21). O mesentério é frequentemente utilizado para esse propósito. Sendo uma estrutura muito delgada, não necessita ser cortado, de modo que, quando espalhado sobre uma lâmina histológica, sua estrutura é suficientemente fina para ser atravessada pela luz. Esse preparado pode ser corado e examinado diretamente ao microscópio. O mesentério consiste em uma porção central de tecido conjuntivo revestido em ambos os lados por um epitélio pavimentoso, o mesotélio. Nesses preparados, as fibras colágenas aparecem como estruturas cilíndricas, alongadas e tortuosas de comprimento indefinido e com diâmetro que varia de 1 a 20 μm.

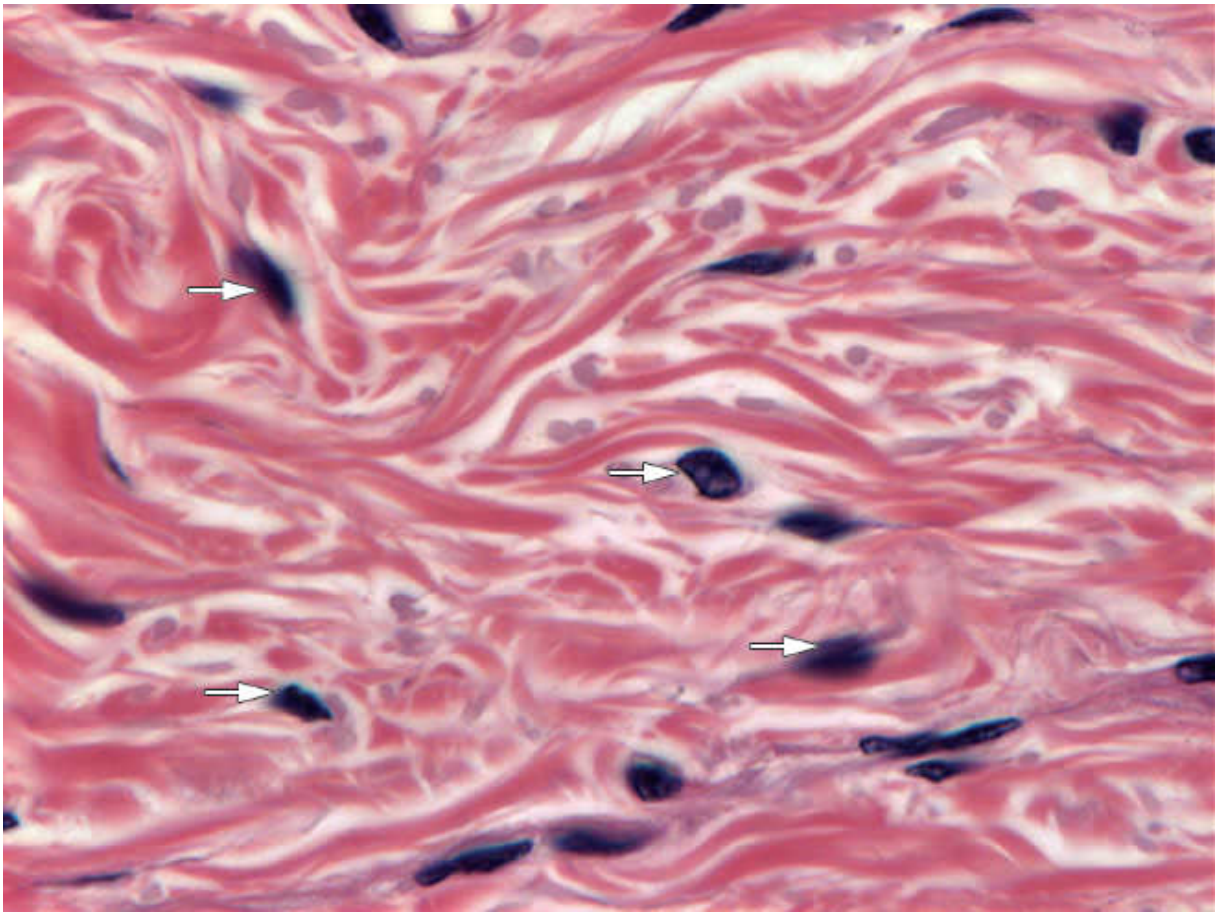



FIGURA 5.20 Conjuntivo denso não modelado da derme da pele, que mostra feixes espessos de fibras de colágeno orientados em diferentes sentidos. Observam-se ainda núcleos de fibroblastos (*setas*). Este tecido suporta grandes trações em diferentes direções. (HE. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

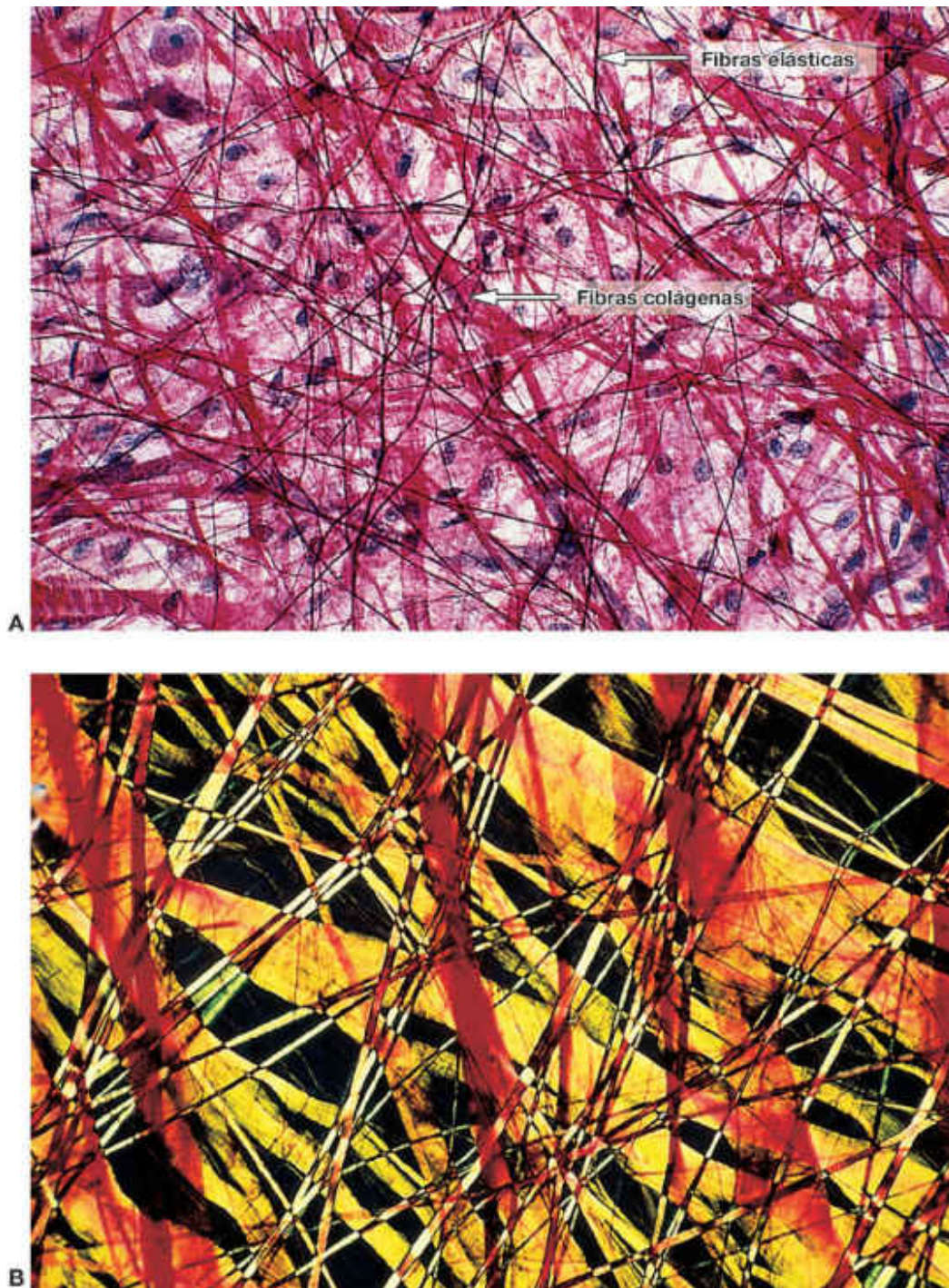



FIGURA 5.21 **A.** Preparado total de mesentério de rato jovem mostrando que os feixes de fibras de colágeno se coram em vermelho pelo *picrosirius*; as fibras elásticas, coradas em escuro pela orceína, aparecem como estruturas finas e retilíneas. Ambos os tipos de fibras fornecem, respectivamente, resistência e elasticidade ao mesentério. (Médio aumento.) **B.** A mesma preparação

observada com microscópio de polarização. São observados feixes de colágeno de várias espessuras, que, nas regiões de sobreposição, aparecem escuros. As fibras de colágeno são o principal componente estrutural do corpo. (Médio aumento.)

As fibras colágenas são acidófilas e se coram em rosa pela eosina, em azul pelo tricrômico de Mallory, em verde pelo tricrômico de Masson e em vermelho pelo *sirius red*.

► Fibras reticulares

As fibras reticulares são formadas predominantemente por colágeno do tipo III. Elas são extremamente finas, com um diâmetro entre 0,5 e 2 μm, e formam uma rede extensa em determinados órgãos. Essas fibras não são visíveis em preparados corados pela hematoxilina-eosina (HE), mas podem ser visualizadas em cor preta por impregnação com sais de prata. Por causa de sua afinidade por sais de prata, elas são também chamadas de argirófilas (Figura 5.22).

As fibras reticulares também apresentam reação positiva para a reação de ácido periódico-Schiff (PAS-positiva). Considera-se que tanto a positividade ao PAS quanto a argirofilia se devem ao alto conteúdo de cadeias de açúcar associadas a essas fibras. As fibras reticulares contêm 6 a 12$$$ de hexoses, enquanto as de colágeno, apenas 1$$$.

Estudos imunocitoquímicos e histoquímicos mostraram que as fibras reticulares são compostas principalmente de colágeno do tipo III associado a elevado teor de glicoproteínas e proteoglicanos. Ao microscópio eletrônico, exibem as estriações transversais típicas

das fibras colágenas. São formadas por finas fibrilas (diâmetro médio de 35 nm) frouxamente arranjadas (Figura 5.23), unidas por pontes provavelmente compostas de proteoglicanos e glicoproteínas. Devido ao seu pequeno diâmetro, as fibras reticulares se coram em verde pelo *sirius red*, quando observadas ao microscópio de polarização.

As fibras reticulares são particularmente abundantes em músculo liso, endoneuro e órgãos hematopoéticos, como baço, nódulos linfáticos e medula óssea vermelha. As finas fibras reticulares constituem uma delicada rede ao redor de células de órgãos parenquimatosos (nos quais predominam as células) como as glândulas endócrinas. Seu pequeno diâmetro e a disposição frouxa criam uma rede flexível em órgãos que são sujeitos a mudanças fisiológicas de forma ou volume, como artérias, baço, fígado, útero e camadas musculares do intestino.

► Sistema elástico

O sistema elástico é composto por três tipos de fibras: oxitalânicas, elaunínicas e elásticas. A estrutura do sistema de fibras elásticas desenvolve-se por meio de três estágios sucessivos (Figuras 5.24 e 5.25):

- No primeiro estágio, as fibras oxitalânicas consistem em feixes de microfibrilas de 10 nm de diâmetro, compostas de diversas glicoproteínas, entre as quais uma molécula muito grande denominada fibrilina. As fibrilinas formam o arcabouço necessário para a deposição da elastina. Fibrilinas defeituosas resultam na formação de fibras elásticas fragmentadas. As fibras oxitalânicas podem ser encontradas

nas fibras da zônula do olho e em determinados locais da derme, onde conectam o sistema elástico com a lâmina basal

- No segundo estágio de desenvolvimento, ocorre deposição irregular de proteína elastina entre as microfibrilas oxitalânicas, formando as fibras elauninicas. Elas são encontradas ao redor das glândulas sudoríparas e na derme
- No terceiro estágio, a elastina continua a acumular-se gradualmente até ocupar todo o centro do feixe de microfibrilas, as quais permanecem livres apenas na região periférica. Estas são as fibras elásticas, o componente mais abundante do sistema elástico.

As fibras oxitalânicas não têm elasticidade, mas são altamente resistentes a forças de tração, enquanto as fibras elásticas, ricas em proteína elastina, distendem-se facilmente quando tracionadas. Por usar diferentes proporções de elastina e microfibrilas, o sistema elástico constitui uma família de fibras com características funcionais variáveis capazes de se adaptar às necessidades locais dos tecidos.

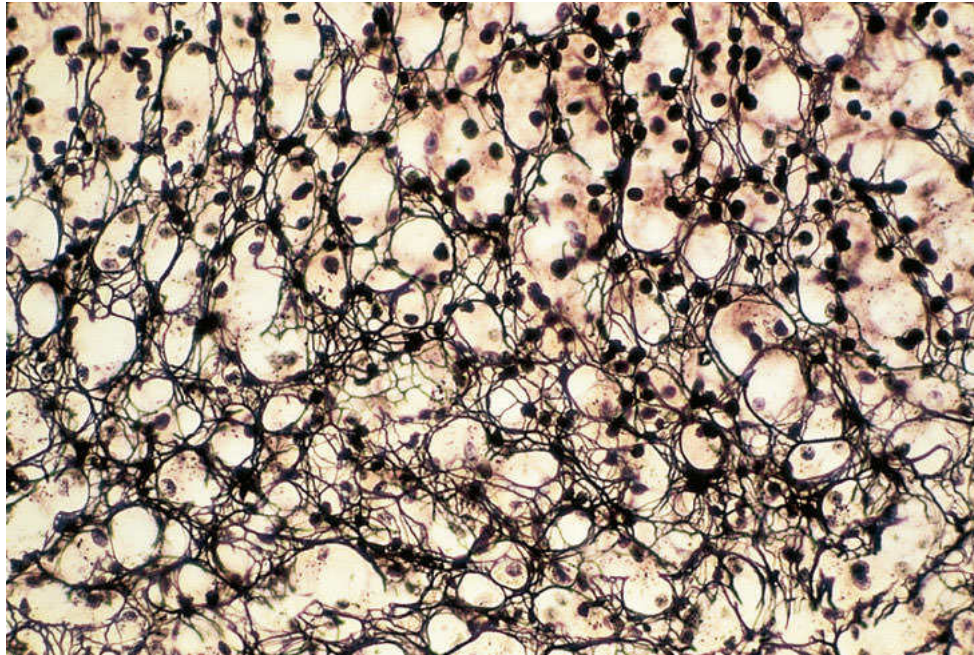



FIGURA 5.22 Corte histológico do córtex da glândula adrenal corado pela prata para mostrar as fibras reticulares. Este corte é propositalmente espesso para enfatizar a rede formada por essas fibrilas finas formadas por colágeno do tipo III. Os núcleos das células aparecem em preto, e o citoplasma não está corado. As fibras reticulares são os principais componentes estruturais deste órgão e de vários outros, como, por exemplo, os órgãos hemocitopoéticos, e criam as condições locais adequadas para as atividades desses órgãos. (Médio aumento.)

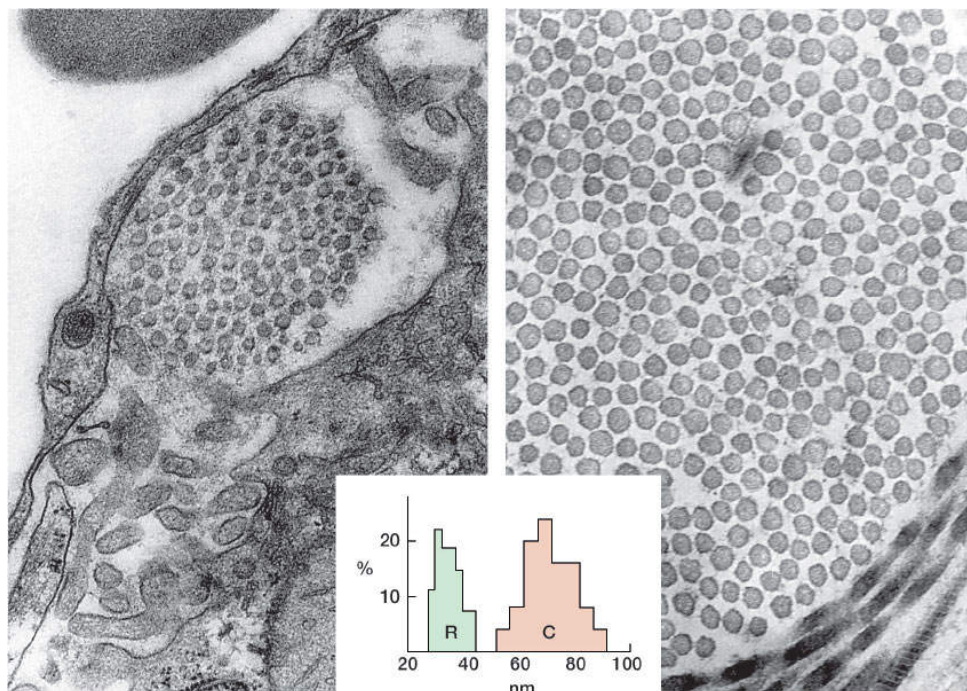



FIGURA 5.23 Micrografia eletrônica de cortes transversais de fibra reticular (*esquerda*) e fibra colágena (*direita*). Observe que cada tipo de fibra é composto de numerosas fibrilas delgadas de colágeno. As fibrilas reticulares (R) têm um diâmetro significativamente menor do que o das fibrilas das fibras de colágeno (C), como mostra o histograma. Além disso, as fibrilas reticulares se associam a um abundante material granular (proteoglicanos) que não existe na superfície das fibrilas de colágeno (*direita*). (Grande aumento.)

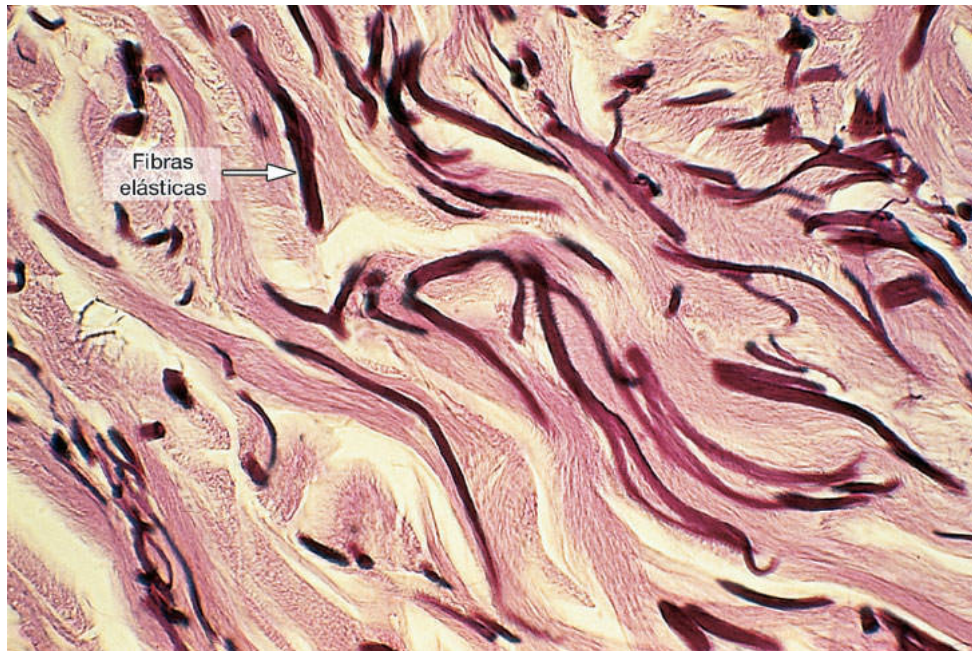



FIGURA 5.24 Derme da pele corada seletivamente para fibras elásticas. As fibras elásticas escuras se entremeiam entre as coradas em rosa-claro. As fibras elásticas são responsáveis pela elasticidade da pele. (Médio aumento.)

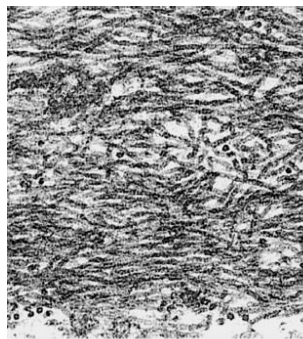
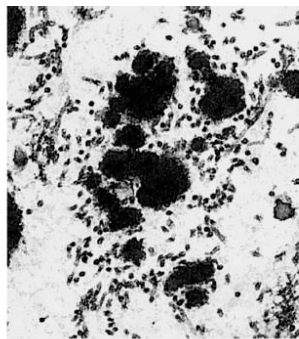
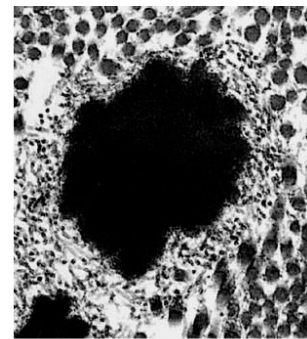



FIGURA 5.25 Micrografias eletrônicas das fibras elásticas em desenvolvimento. **A.** No estágio inicial da formação, as fibras em desenvolvimento consistem em numerosas e delgadas microfibrilas proteicas (fibrilina). **B.** Com o desenvolvimento, um agregado amorfo de proteína elastina deposita-se entre as microfibrilas de fibrilina. **C.** A elastina amorfa se acumula e finalmente ocupa o centro da fibra madura (elástica), a qual permanece envolvida por microfibrilas de

fibrilina. Observe cortes transversais de fibrilas de colágeno. (Cortesia de G.S. Montes.)

As principais células produtoras de elastina são os fibroblastos e o músculo liso dos vasos sanguíneos. Antes da elastina madura, forma-se a proelastina, uma molécula globular de 70 kDa de massa, que, no espaço extracelular, polimeriza-se para formar a elastina, uma glicoproteína com consistência de borracha que predomina nas fibras elásticas maduras. A elastina é resistente à fervura, à extração com álcalis e com ácido e à digestão com proteases usuais, mas é facilmente hidrolisada pela elastase pancreática.

Assim como o colágeno, a elastina é rica em glicina e prolina, além de dois aminoácidos incomuns, a desmosina e a isodesmosina, formados por ligações covalentes entre quatro resíduos de lisina. Essas ligações cruzadas parecem ser responsáveis pela consistência elástica da elastina, que é 5 vezes mais extensível do que a borracha. A Figura 5.26 mostra um modelo que ilustra a elasticidade da elastina.

A elastina também ocorre na forma não fibrilar, formando as membranas fenestradas (lâminas elásticas) encontradas nas paredes de alguns vasos sanguíneos.

HISTOLOGIA APLICADA

Mutações no gene da fibrilina, localizado no cromossomo 15, resultam na síndrome de Marfan, uma doença caracterizada pela falta de resistência dos tecidos ricos em fibras elásticas. Por causa da riqueza em componentes do sistema elástico, grandes artérias como a aorta, que são submetidas a alta pressão de sangue, rompem-se com facilidade em pacientes portadores da síndrome de Marfan, uma condição de alto risco de morte.

SUBSTÂNCIA FUNDAMENTAL

A substância fundamental intercelular é uma mistura complexa (incolor e transparente) altamente hidratada de moléculas aniônicas (glicosaminoglicanos e proteoglicanos) e glicoproteínas multiadesivas. Ela preenche os espaços entre as células e fibras do tecido conjuntivo e, como é viscosa, atua ao mesmo tempo como lubrificante e como barreira à penetração de microrganismos invasores. Quando adequadamente fixada para análises histológicas, seus componentes se agregam e precipitam nos tecidos como um material granular que pode ser identificado em micrografias eletrônicas (Figura 5.27).

Os glicosaminoglicanos (GAG) (originalmente chamados de mucopolissacarídios ácidos) são polímeros lineares formados por unidades dissacarídicas repetidas, em geral compostas de ácido urônico e de uma hexosamina. Esta última pode ser a glicosamina ou a galactosamina, e o ácido urônico pode ser o ácido glicurônico ou o ácido idurônico. Com exceção do ácido hialurônico, todas as

cadeias lineares são ligadas covalentemente a um eixo proteico (Figura 5.28), formando a molécula de proteoglicano. Os proteoglicanos têm uma estrutura tridimensional que pode ser imaginada como uma escova de limpar tubos, na qual a haste representa o eixo proteico e as cerdas representam as cadeias de GAG (ver Figura 5.28). Estudos realizados em cartilagem mostraram que, nesse tecido, as moléculas de proteoglicanos ligam-se à cadeia de ácido hialurônico, formando grandes agregados de proteoglicanos.

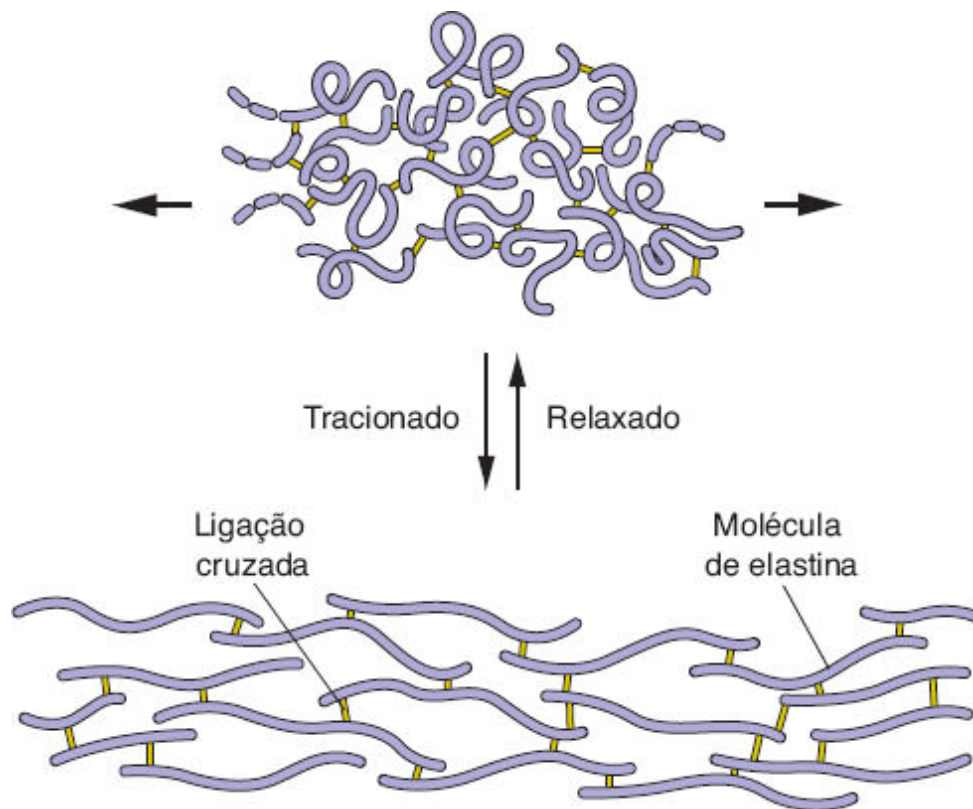



FIGURA 5.26 As moléculas de elastina são unidas por pontes covalentes que criam uma rede interconectada e extensível. Como cada uma das moléculas contida na rede pode expandir-se em qualquer direção, a rede inteira pode esticar-se e encolher-se como um fio de elástico. (Reproduzida, com autorização, de Alberts et al., 1983.)

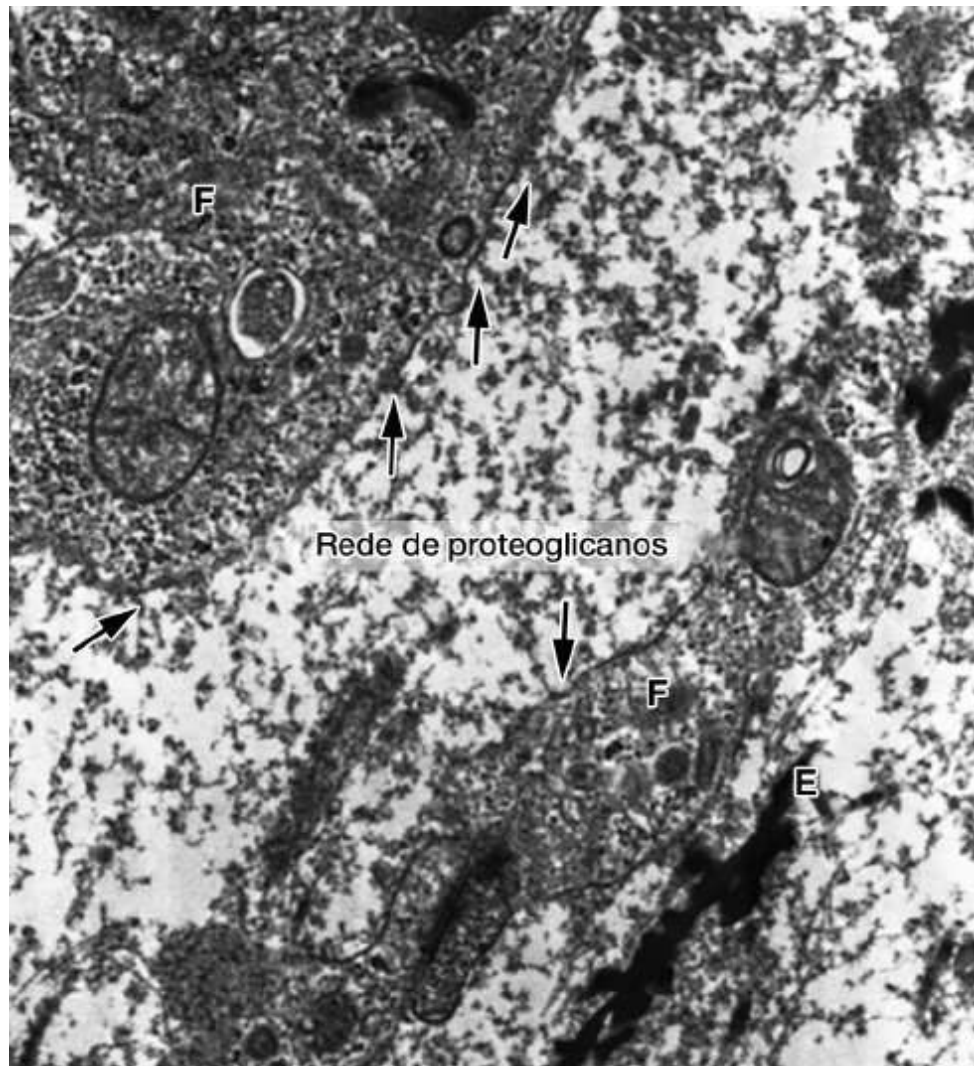



FIGURA 5.27 Microscopia eletrônica mostrando a matriz extracelular do conjuntivo de útero de camundongo (estroma endometrial) após a fixação com glutaraldeído-safranina O. Observe que nessas condições os proteoglicanos da substância fundamental precipitam, formando uma rede que preenche os espaços intercelulares. Os filamentos de proteoglicanos (*setas*) estão em grande proximidade com a superfície dos fibroblastos (F). E: fibra elástica. (Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn e C. Greca.)

Devido à abundância de grupos hidroxila, carboxila e sulfato nas cadeias de carboidratos encontradas na maioria dos GAG e

proteoglicanos, suas moléculas são intensamente hidrofílicas e atuam como poliânions. Com exceção do ácido hialurônico, todos os outros GAG têm algum grau de sulfatação. A porção de carboidrato dos proteoglicanos constitui 80 a 90$$$ do peso dessas macromoléculas. Em razão dessas características, os proteoglicanos podem ligar-se a um grande número de cátions (normalmente ao sódio) por meio de pontes eletrostáticas (iônicas). Os proteoglicanos são estruturas altamente hidratadas por uma espessa camada de água de solvatação que envolve a molécula. Nessa forma hidratada são altamente viscosos e preenchem grandes espaços nos tecidos.

Os proteoglicanos são compostos de um eixo proteico associado a um ou mais dos quatro tipos de GAG: dermatam sulfato, condroitim sulfato, queratam sulfato e heparam sulfato. A Tabela 5.5 mostra a composição dos GAG e proteoglicanos e sua distribuição nos tecidos. Os grupos ácidos dos proteoglicanos fazem com que essas moléculas se liguem a resíduos de aminoácidos básicos encontrados no colágeno.

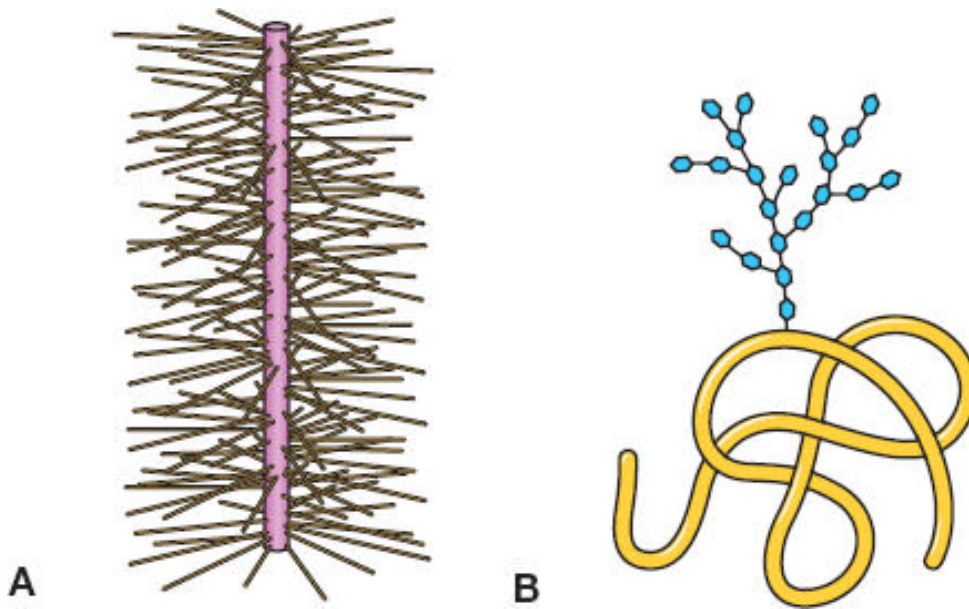



FIGURA 5.28 Representação esquemática da estrutura molecular de proteoglicanos e glicoproteínas. **A.** Os proteoglicanos contêm um eixo de proteína (bastão vertical no desenho) ao qual se ligam covalentemente moléculas de glicosaminoglicanos (GAG). Os GAG são polissacarídios não ramificados construídos por unidades repetidas de dissacarídios; um dos componentes é um açúcar amino, e o outro é o ácido urônico. Os proteoglicanos contêm maior quantidade de carboidrato do que as glicoproteínas. **B.** Glicoproteínas são moléculas de proteínas globulares às quais se associam, covalentemente, cadeias ramificadas de monossacarídios.

Além de atuar como componentes estruturais da matriz extracelular (MEC) e ancorar células à matriz (Figura 5.29), tanto os proteoglicanos de superfície como aqueles da MEC ligam-se também a fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante de fibroblastos do tipo β (TGF-β).

A síntese dos proteoglicanos se inicia com a síntese do eixo proteico no retículo endoplasmático granuloso. A glicosilação é iniciada ainda no retículo endoplasmático granuloso e completada no complexo de Golgi, onde também ocorre o processo de sulfatação (ver Capítulo 2).

HISTOLOGIA APLICADA

A degradação dos proteoglicanos é feita por vários tipos de células e depende de várias enzimas lisossômicas denominadas genericamente glicosidases.

Conhecem-se várias patologias nas quais a deficiência nas enzimas lisossômicas bloqueia a degradação e tem como consequência o acúmulo dessas moléculas nos tecidos. A falta de glicosidases específicas nos lisossomos causa várias doenças em humanos, incluindo síndrome de Hurler, síndrome de Hunter, síndrome de Sanfilippo e síndrome de Morquio.

Graças a sua alta viscosidade e sua localização estratégica nos espaços intercelulares, essas substâncias atuam como barreira à penetração de bactérias e outros microrganismos invasores. As bactérias capazes de produzir a enzima hialuronidase, glicosidase que hidrolisa o ácido hialurônico, têm grande poder de invasão, uma vez que podem reduzir a viscosidade da substância fundamental dos tecidos conjuntivos.

Glicoproteínas multiadesivas

São compostos de proteínas ligadas a cadeias de glicídios. Ao contrário dos proteoglicanos, é o componente proteico que predomina nestas moléculas, as quais também não contêm cadeias lineares de polissacarídios formados por unidades dissacarídicas repetidas contendo hexosaminas. Em vez destas, o componente glicídico das glicoproteínas é frequentemente uma estrutura muito ramificada (Figura 5.30).

Tabela 5.5

Composição e distribuição de glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo e suas interações com as fibrilas de colágeno.

	Unidades dissacarídicas repetitivas			
Glicosaminoglicano	Ácido hexurônico	Hexosamina	Distribuição	Interação eletrostática com o colágeno
Ácido hialurônico	Ácido D-glicurônico	D-glicosamina	Cordão umbilical, fluido sinovial, humor vítreo, cartilagem	Pode interagir com colágeno tipo VI
Condroitim sulfato 4	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, osso, córnea, pele, notocorda, aorta	Frequentemente com colágeno tipo I
Condroitim sulfato 6	Ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Cartilagem, tendão, aorta (média)	Principalmente com colágeno tipo II
Heparam sulfato	Ácido L-idurônico ou ácido D-glicurônico	D-galactosamina	Lâmina basal, componente normal da superfície celular	Principalmente com colágeno tipo I
Heparina	Ácido D-glicurônico ou ácido L-idurônico 2-sulfato	N-sulfamil-glicosamina ou N-acetil glicosamina 6-sulfato	Limitada aos grânulos dos mastócitos	Principalmente com colágenos tipos III e IV
Queratam sulfato	Galactose ou galactose 6-sulfato	N-acetil glicosamina 6-sulfato	Osso, cartilagem e córnea	Nenhuma

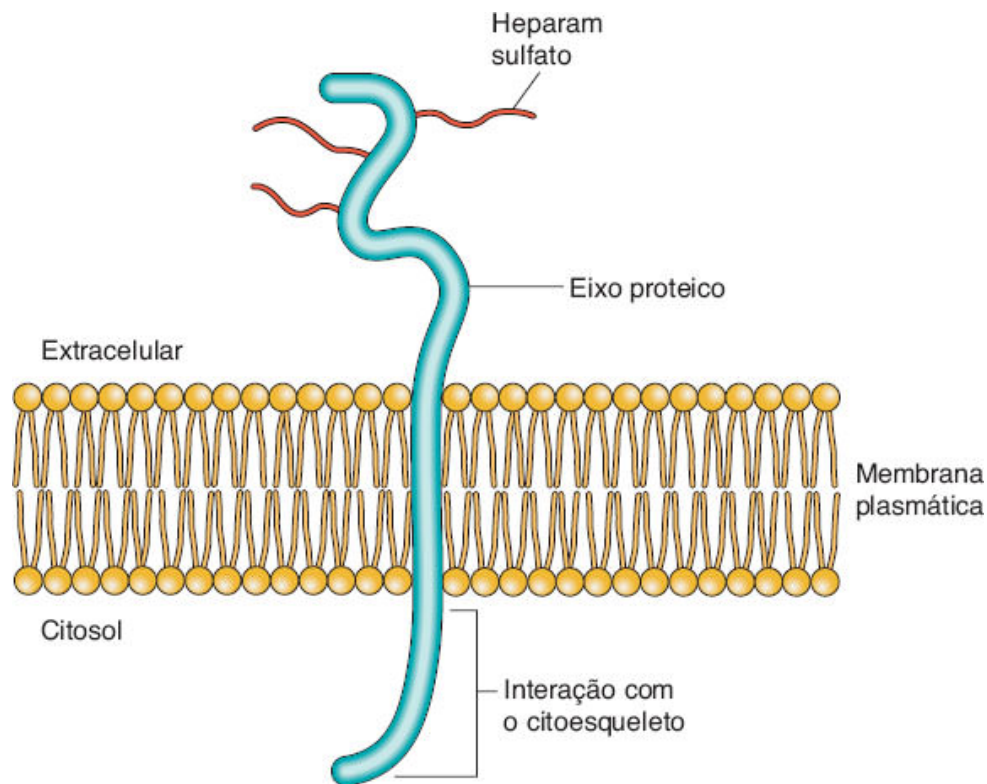



FIGURA 5.29 Representação esquemática do sindecam (proteoglicano de superfície celular). O eixo de proteína atravessa a membrana plasmática e estende um domínio citoplasmático para o interior do citoplasma. Os proteoglicanos da família dos sindecanos contêm normalmente três cadeias de heparam sulfato, que podem ser substituídas por condroitim sulfato.

Várias glicoproteínas já foram isoladas do tecido conjuntivo; verificou-se que desempenham um importante papel não somente na interação de células adjacentes nos tecidos embrionários e adultos, como também ajudam as células a aderirem aos seus substratos. A fibronectina é uma glicoproteína sintetizada pelos fibroblastos e por algumas células epiteliais. Essa molécula tem massa molecular de 222 a 240 kDa e apresenta sítios de ligação para células, colágeno e glicosaminoglicanos. Interações nesses locais ajudam a intermediar e a manter normais as migrações e

adesões celulares (Figuras 5.30 A e 5.31). A laminina é outra glicoproteína de alta massa molecular que participa na adesão de células epiteliais à sua lâmina basal, que é uma estrutura muito rica em laminina (Figuras 5.30 B e 5.32).

Além da substância fundamental, existe, nos tecidos conjuntivos, uma pequena quantidade de fluido, chamado de fluido tissular, que é semelhante ao plasma sanguíneo quanto ao seu conteúdo em íons e substâncias difusíveis. Os fluidos tissulares contêm uma pequena porcentagem de proteínas plasmáticas de pequeno peso molecular, as quais passam através da parede dos capilares para os tecidos circunjacentes como resultado da pressão hidrostática do sangue. As proteínas plasmáticas constituem apenas uma pequena proporção do tecido conjuntivo; entretanto, em consequência da vasta distribuição desse tecido, calcula-se que mais de um terço das proteínas plasmáticas do organismo estejam estocadas na MEC.

PARA SABER MAIS

Interação de células e matriz extracelular

As células interagem com componentes da matriz extracelular por meio de proteínas transmembrana (ver Capítulo 2). Essas proteínas, denominadas integrinas, agem como receptores para componentes da matriz e se ligam ao colágeno, à fibronectina e à laminina (Figuras 5.33 e 5.34). A ligação das integrinas com moléculas da MEC (ligante) é de baixa afinidade e depende de Ca^{2+} ou Mg^{2+}. As integrinas podem ligar-se e desligar-se da MEC, tornando possível que as células explorem seu ambiente sem perder a interação nem ficar permanentemente aderidas a ele. Pelo lado citoplasmático, elas interagem com elementos do citoesqueleto, normalmente com microfilamentos de actina. As interações de integrinas, MEC e citoesqueleto são mediadas por várias proteínas intracelulares, entre as quais estão paxilina, vinculina e talina. As interações mediadas por integrinas do meio extracelular com o citoesqueleto operam em ambas as direções e desempenham um papel importante na orientação das células e dos elementos das matrizes extracelulares nos tecidos (ver Figura 5.33).

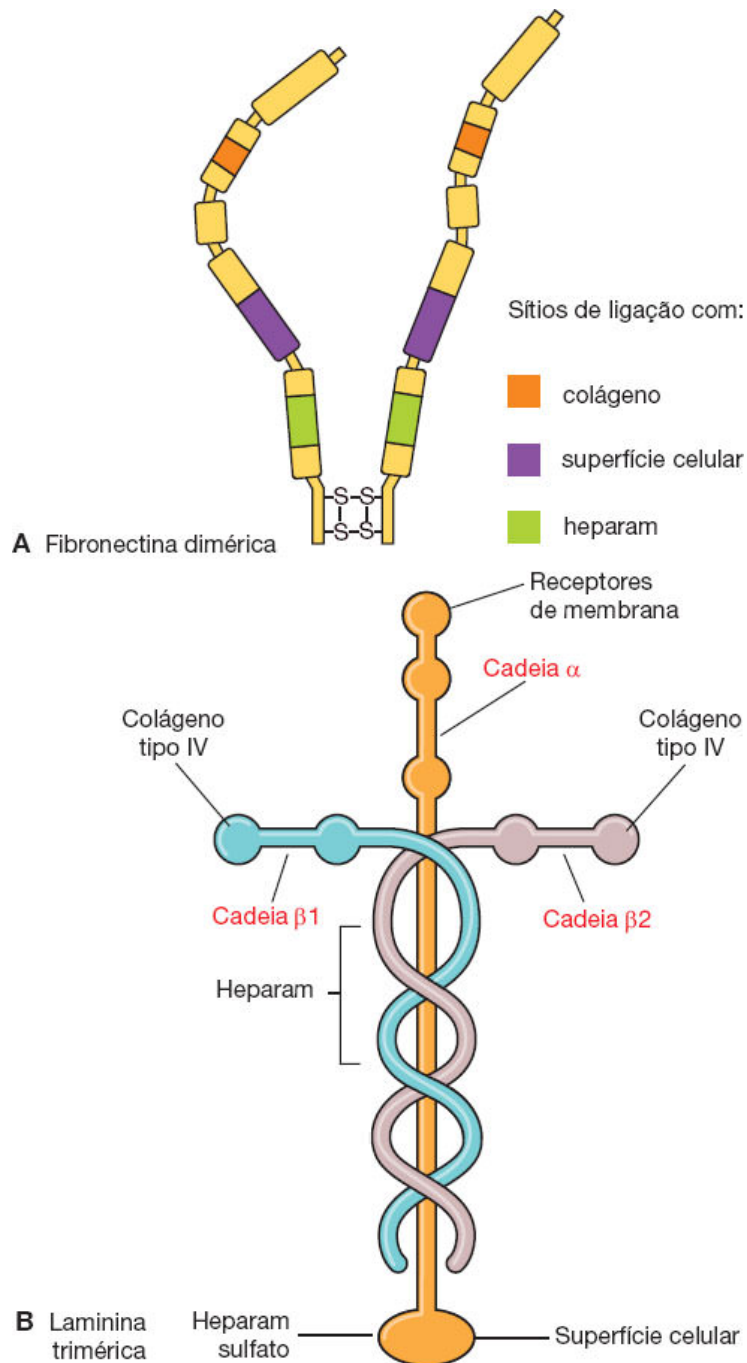



FIGURA 5.30 **A.** Representação esquemática da estrutura da molécula de fibronectina. Esta glicoproteína adesiva é um dímero unido por grupos S–S. A molécula de fibronectina é formada por uma série de módulos (domínios) que se ligam a colágeno tipo I, heparam sulfato, outros proteoglicanos e receptores de membrana. **B.** A estrutura da laminina, outra glicoproteína adesiva, é formada por três cadeias polipeptídicas trançadas entre si na forma de uma cruz. O desenho mostra os locais da molécula com alta afinidade para receptores de membrana e

para componentes da membrana basal – colágeno do tipo IV e heparam sulfato. Desse modo, a laminina promove a adesão entre as células e suas lâminas basais. (Reproduzida, com autorização, de Junqueira e Carneiro, 1991.)

HISTOLOGIA APLICADA

A fibronectina e a laminina parecem participar de modo importante no desenvolvimento dos tecidos embrionários. Por outro lado, elas também aumentam a capacidade de células tumorais cancerosas invadirem outros tecidos. A inativação da fibronectina nos primeiros estágios de desenvolvimento de embriões de camundongos provoca a morte desses embriões, demonstrando o importante papel dessa molécula nessa fase do desenvolvimento.

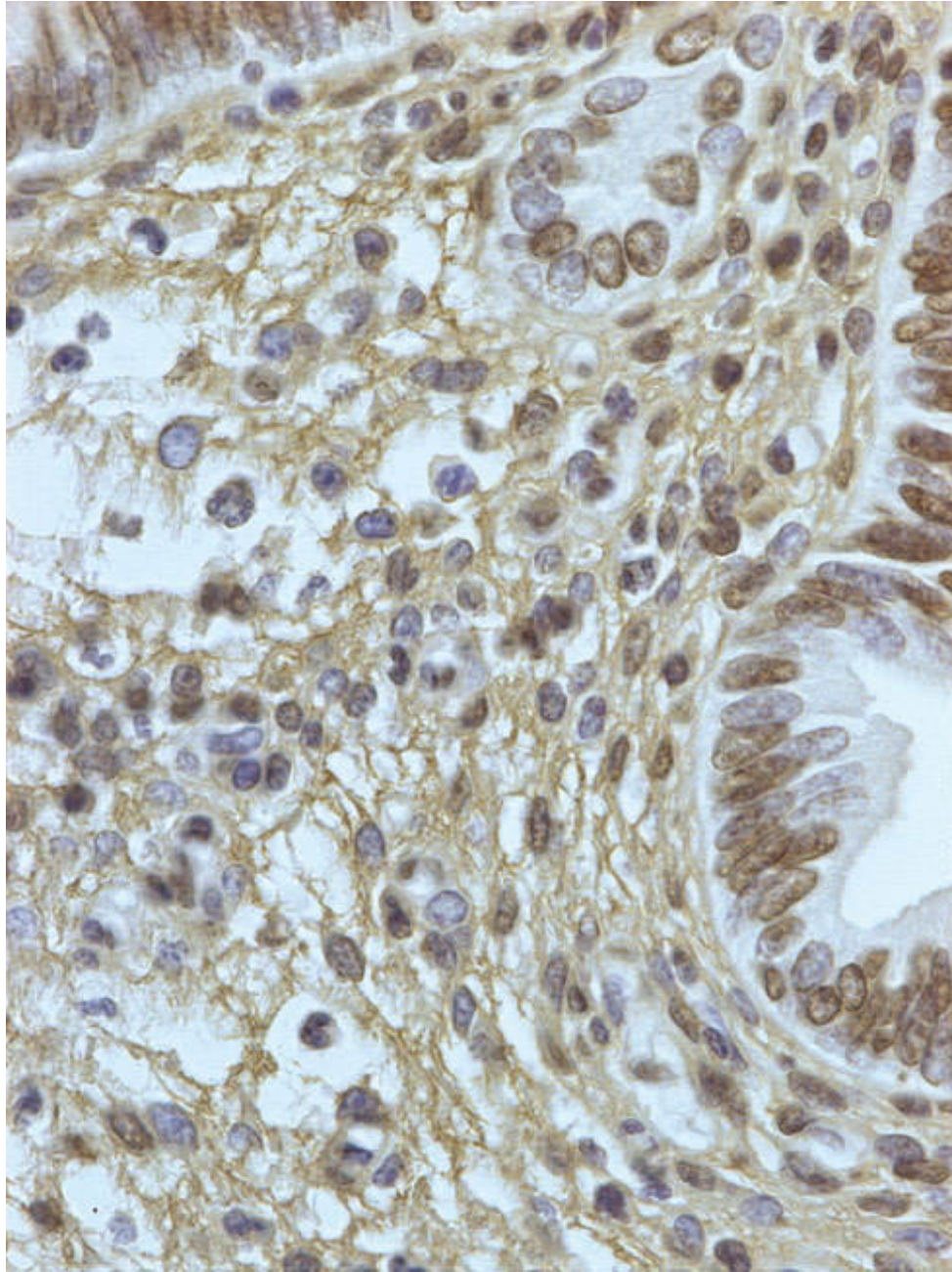



FIGURA 5.31 Reação imunocitoquímica que mostra a distribuição da rede de fibronectina no estroma do útero de camundongo. (Médio aumento. Imagem obtida por de D.H. Tenório e T.M.T. Zorn.)

O sangue transporta até o tecido conjuntivo os vários nutrientes necessários para suas células e leva de volta para órgãos de desintoxicação e excreção (fígado, rim etc.) produtos de refugo do metabolismo celular (Figura 5.35).

Duas forças atuam na água contida nos capilares: a pressão hidrostática do sangue, consequente à ação de bombeamento do coração (que força água através da parede dos vasos); e a pressão osmótica (coloidosmótica) do plasma sanguíneo, que tem sentido contrário e atrai a água de volta para os capilares. Essa pressão osmótica deve-se principalmente às proteínas do plasma, pois os íons e as pequenas moléculas, que passam facilmente junto com a água pela parede capilar, podem ser encontrados tanto fora do vaso como no seu interior, em concentrações muito semelhantes. A pressão coloidosmótica exercida pelos íons e moléculas pequenas é aproximadamente igual dentro e fora dos capilares, anulando-se mutuamente. Como as macromoléculas proteicas não passam para o espaço extracelular do conjuntivo, a pressão osmótica (coloidosmótica) que elas exercem no interior dos capilares não é contrabalançada por pressão semelhante existente fora do capilar.

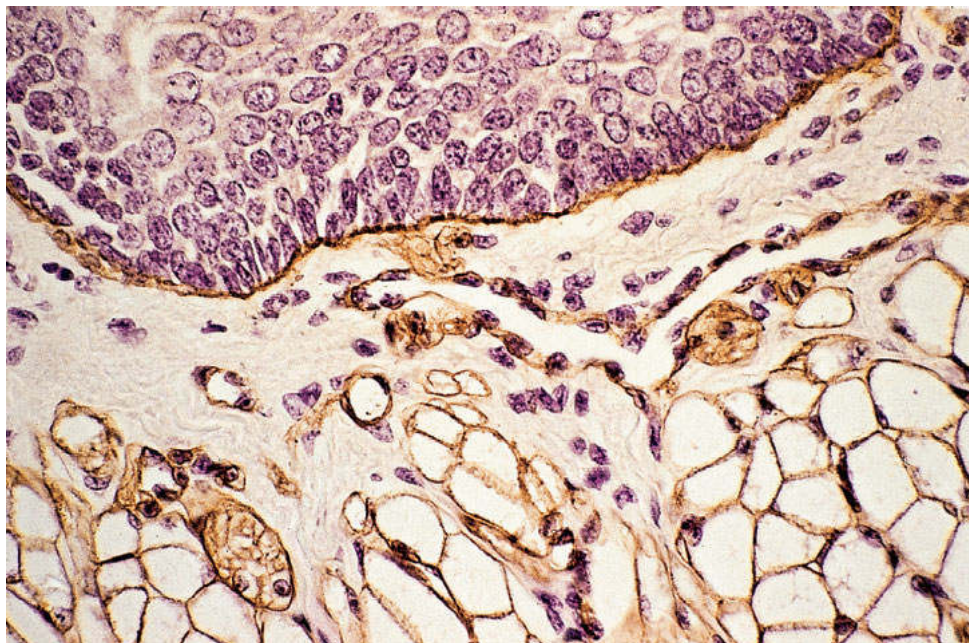



FIGURA 5.32 Reação imunocitoquímica que mostra a distribuição de laminina nas lâminas basais da membrana epitelial, capilares sanguíneos e fibras nervosas do músculo estriado da língua. (Médio aumento.)

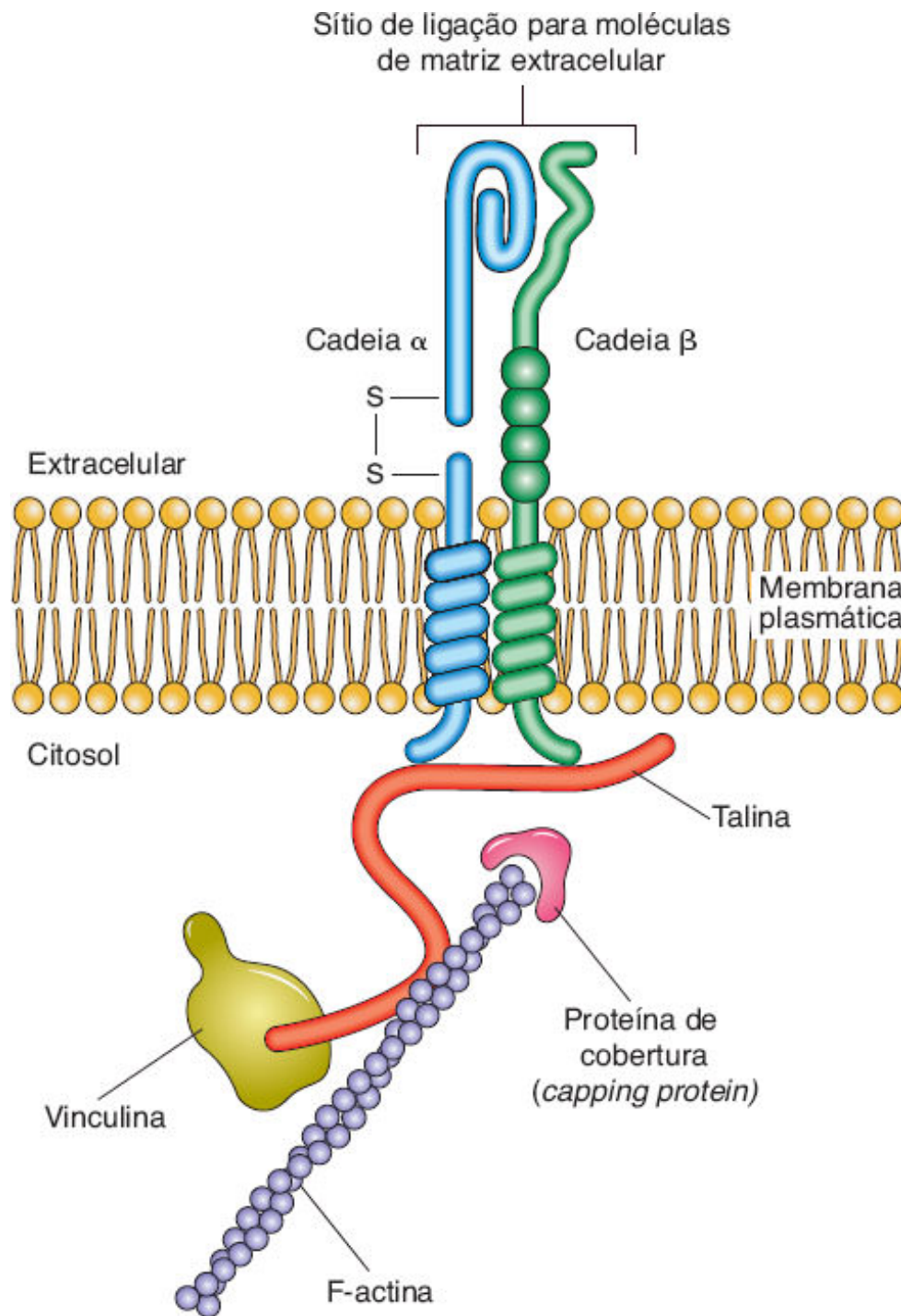



FIGURA 5.33 Desenho esquemático que mostra a estrutura da integrina, um receptor de superfície celular para componentes de matriz extracelular (MEC), e suas interações. A integrina funciona como um elo transmembrânico que, por meio de seu domínio extracelular, liga-se a moléculas da MEC e, pelo seu

domínio citoplasmático, via α-actinina, a filamentos de actina (citoesqueleto). A integrina é um heterodímero formado de cadeias α e β.

Em condições normais, a água passa pela parede dos capilares para os tecidos adjacentes através da sua porção arterial, isto é, na porção do capilar que se continua com a arteríola. Essa saída de água é consequência do fato de que neste local a pressão hidrostática supera a coloidosmótica. A pressão hidrostática, entretanto, diminui ao longo do capilar, sendo mínima na extremidade venosa, ou seja, na extremidade em que o capilar se continua com uma vênula. Enquanto a pressão hidrostática do sangue cai, a coloidosmótica aumenta como consequência da saída de água, o que acarreta uma concentração progressiva das proteínas do plasma sanguíneo. Esse fato, associado à queda da pressão hidrostática, faz com que, na parte venosa do capilar, a pressão osmótica prevaleça sobre a hidrostática, atraindo água para o interior do capilar.

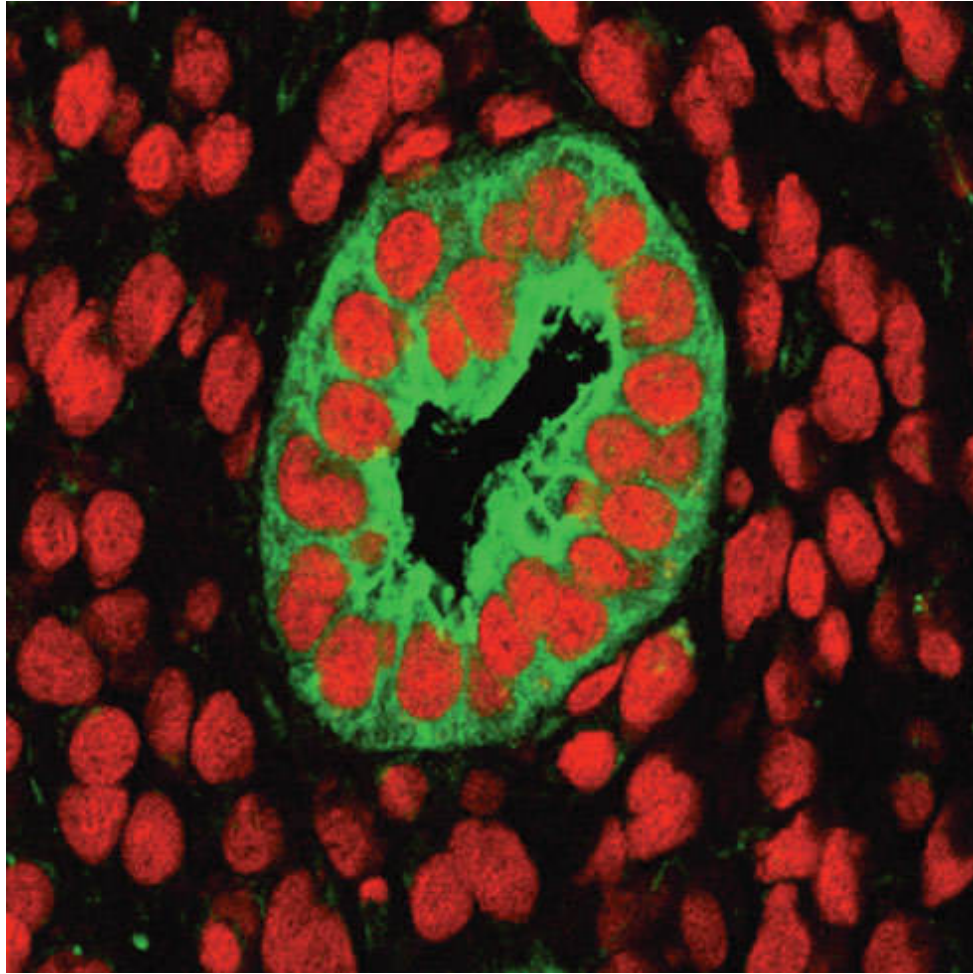



FIGURA 5.34 Imunofluorescência mostrando a integrina α-2 (*verde*) disposta na superfície apical e basal de uma glândula uterina de camundongo. Os núcleos (*vermelho*) foram corados com o corante fluorescente iodeto de propídio. (Cortesia de F. Costa e P. Abrahamsohn. Médio aumento.)

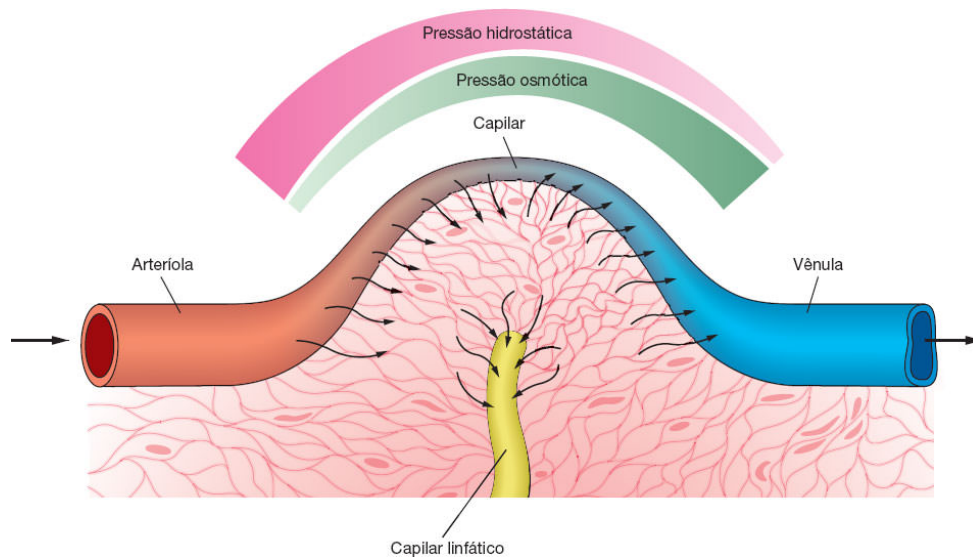



FIGURA 5.35 Movimento dos fluidos através do tecido conjuntivo. Observe que ocorre diminuição da pressão hidrostática da porção arterial para a porção venosa terminal dos vasos capilares (porção superior da figura). Os fluidos deixam os capilares pela porção arterial e penetram outra vez nos capilares através de sua porção venosa terminal. Algum líquido remanescente é drenado pelos capilares linfáticos.

Em resumo, na metade arterial dos capilares, passa água destes para o conjuntivo, e, na metade venosa dos capilares, a água passa do conjuntivo para os capilares, voltando para o sangue (ver Figura 5.35). Por meio desse mecanismo, os metabólitos circulam no tecido conjuntivo, alimentando as células.

A quantidade de água que volta para o sangue é menor do que aquela que saiu dos capilares. A água que permanece no tecido conjuntivo retorna ao sangue através dos vasos linfáticos. Os menores vasos linfáticos são os capilares linfáticos, os quais se originam no tecido conjuntivo como vasos de fundo cego (ver Capítulo 11). Os vasos linfáticos drenam para vasos sanguíneos situados na base do pescoço.

Existe um equilíbrio entre a quantidade de água que entra e sai da substância intercelular; consequentemente, há pouquíssima quantidade de água livre no tecido.

TIPOS DE TECIDOS CONJUNTIVOS

Há diversas variedades de tecidos conjuntivos, formados pelos componentes básicos já descritos (células e matriz extracelular). Seus nomes refletem o componente predominante ou a organização estrutural do tecido. A Figura 5.36 apresenta os principais tipos de tecido conjuntivo.

HISTOLOGIA APLICADA

O edema resulta do acúmulo de água nos compartimentos extracelulares. A água da substância intercelular do tecido conjuntivo vem do sangue, passando pelas paredes dos capilares sanguíneos e acumulando-se nas regiões intercelulares dos tecidos. Embora a parede dos capilares seja pouco permeável a macromoléculas, ela possibilita a passagem de água e pequenas moléculas, incluindo proteínas de baixo peso molecular.

Em várias situações patológicas, a quantidade de fluidos nos tecidos pode estar consideravelmente aumentada, causando o edema. Este pode ser visto em cortes de tecidos, como áreas com espaços aumentados causados pelo aumento de líquido entre os componentes do tecido conjuntivo. Macroscopicamente, o edema é caracterizado por aumento do volume que cede facilmente a uma pressão localizada, causando uma depressão que rapidamente desaparece (edema mole).

O edema pode resultar da obstrução de ramos venosos ou linfáticos, ou ainda da diminuição do fluxo sanguíneo, em consequência, por exemplo, de insuficiência cardíaca congestiva. Também decorre de obstrução dos vasos linfáticos, como em algumas parasitoses (p. ex., na filariose) e nas metástases dos tumores malignos.

Outra causa de edema é a desnutrição crônica, mais especialmente a deficiência proteica. A ausência proteica na alimentação acarreta deficiência de proteínas plasmáticas, com consequente queda na pressão coloidosmótica e acúmulo de água no tecido conjuntivo.

O edema ainda pode ocorrer em função do aumento da permeabilidade vascular do endotélio de vênulas pós-capilares, em resposta a agressões químicas e mecânicas ou por liberação de certas substâncias produzidas pelo organismo (p. ex., histamina).

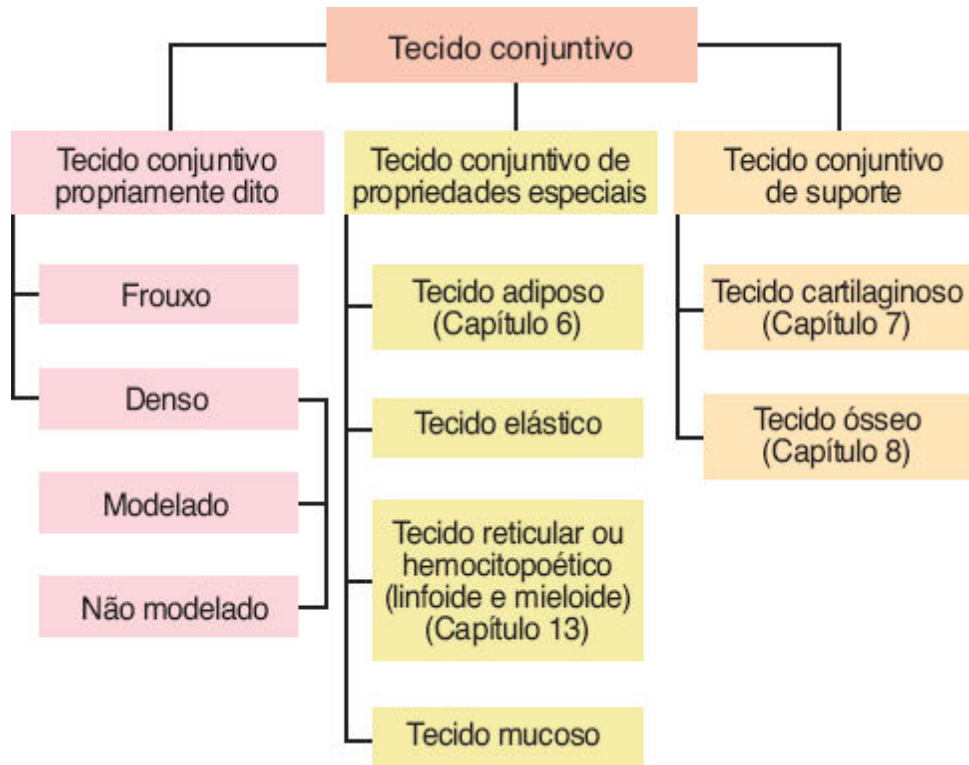



FIGURA 5.36 Esquema da classificação dos principais tipos de tecido conjuntivo, os quais são discutidos nos capítulos indicados.

► Tecido conjuntivo propriamente dito

Há duas classes de tecidos conjuntivos propriamente ditos: o frouxo e o denso (Figura 5.37).

O tecido conjuntivo frouxo (Figura 5.38 A) suporta estruturas normalmente sujeitas a pressão e atritos pequenos. É um tipo muito comum que preenche espaços entre grupos de células musculares, suporta células epiteliais e forma camadas em torno dos vasos sanguíneos. É também encontrado nas papilas da derme, na hipoderme, nas membranas serosas que revestem as cavidades peritoneais e pleurais e nas glândulas.

O tecido conjuntivo frouxo contém todos os elementos estruturais típicos do tecido conjuntivo propriamente dito, não havendo, entretanto, nenhuma predominância de qualquer dos componentes. As células mais numerosas são os fibroblastos e macrófagos, mas todos os outros tipos celulares do tecido conjuntivo também estão presentes, além de fibras dos sistemas colágeno e elástico. O tecido conjuntivo frouxo tem uma consistência delicada, é flexível, bem vascularizado e não muito resistente a trações.

O tecido conjuntivo denso é adaptado para oferecer resistência e proteção aos tecidos. É formado pelos mesmos componentes encontrados no tecido conjuntivo frouxo; entretanto, existem menos células e uma clara predominância de fibras colágenas (Figura 5.38 B). O tecido conjuntivo denso é menos flexível e mais resistente à tensão que o tecido conjuntivo frouxo. Quando as fibras colágenas são organizadas em feixes sem uma orientação definida, o tecido chama-se denso não modelado. Nele, as fibras formam uma trama tridimensional, o que lhes confere certa resistência às trações exercidas em qualquer direção. Esse tipo de tecido é encontrado, por exemplo, na derme profunda da pele.

O tecido denso modelado apresenta feixes de colágeno paralelos uns aos outros e alinhados com os fibroblastos. Trata-se de um conjuntivo que formou suas fibras colágenas em resposta às

forças de tração exercidas em um determinado sentido. Nesse caso, os fibroblastos, em resposta a forças que normalmente atuam sobre os tecidos, orientam as fibras que produzem de modo a oferecer o máximo de resistência a tais forças (Figura 5.39).

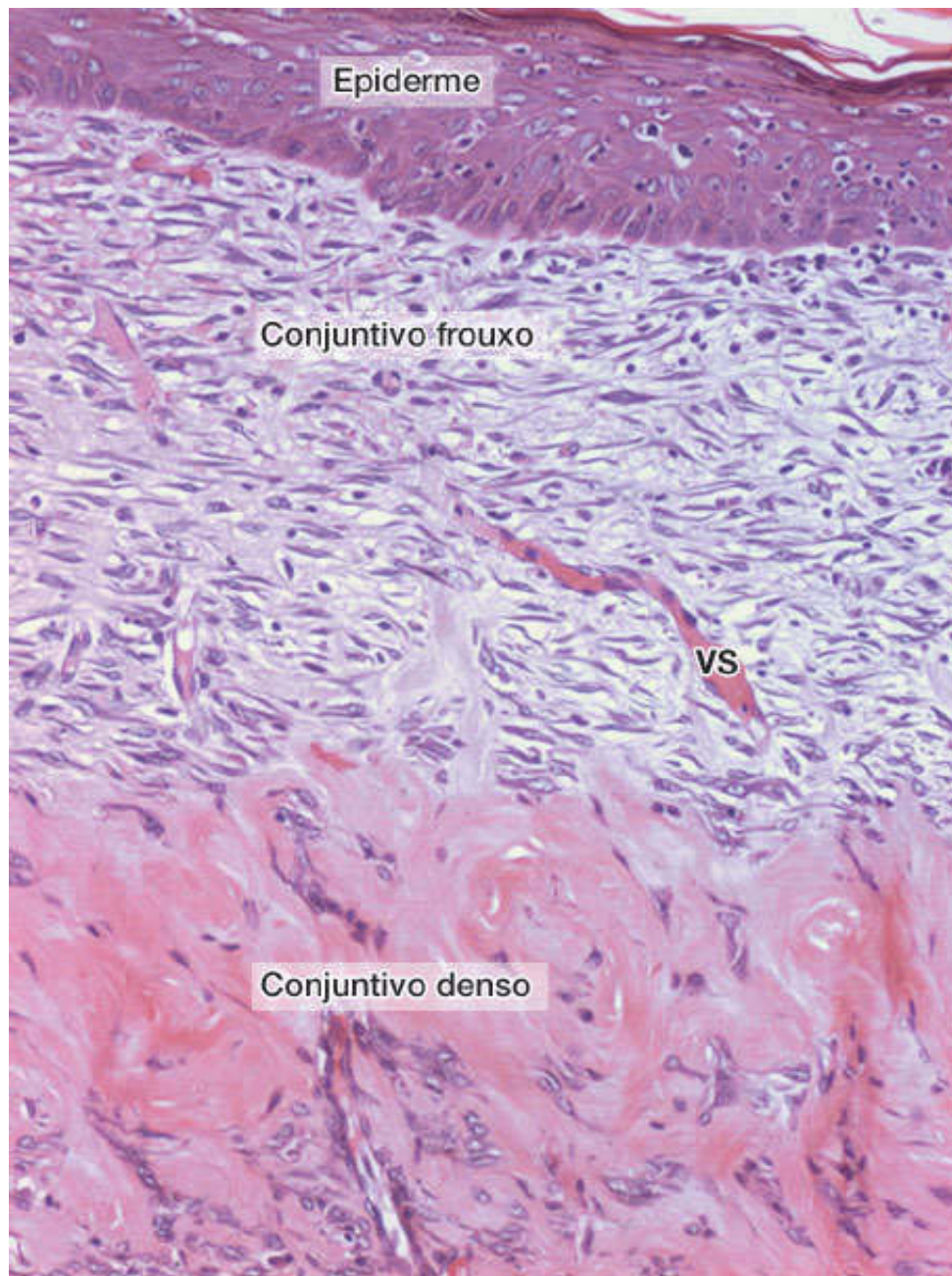



FIGURA 5.37 Corte histológico de pele de rato em fase de cicatrização pós-lesão. O tecido conjuntivo da derme superficial (abaixo da epiderme) foi formado

logo após a lesão e é do tipo conjuntivo frouxo. Nessa área, os fibroblastos são abundantes e predominam em relação às fibras de colágeno. A derme mais profunda é constituída por um tecido conjuntivo denso não modelado (típico da derme íntegra) caracterizado por conter poucos fibroblastos e muitas fibras espessas de colágeno orientadas em diferentes direções. VS: vaso sanguíneo. (HE. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

Os tendões representam o exemplo típico de conjuntivo denso modelado. São estruturas alongadas e cilíndricas que conectam os músculos estriados aos ossos. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, os tendões são estruturas brancas e inextensíveis. São formados por feixes densos e paralelos de colágeno separados por pouca quantidade de substância fundamental. As células do tendão podem ser morfologicamente classificadas como fibrócitos, uma vez que contêm núcleos alongados paralelos às fibras de colágeno e citoplasma delgado com poucos prolongamentos, os quais frequentemente envolvem feixes de colágeno (Figura 5.40). O citoplasma dessas células raramente é visto ao microscópio de luz.

Os feixes de colágeno do tendão (feixes primários) se agregam em feixes maiores (feixes secundários), que são envolvidos por tecido conjuntivo frouxo contendo vasos sanguíneos e nervos. Finalmente, o tendão é envolvido externamente por uma bainha de conjuntivo denso. Em alguns tendões esta bainha é dividida em duas camadas: uma presa ao tendão e outra ligada a estruturas adjacentes. Entre essas duas camadas, forma-se uma cavidade revestida por células achatadas de origem mesenquimal, que contém um líquido viscoso semelhante ao líquido sinovial das articulações, composto por água, proteínas, glicosaminoglicanos,

glicoproteínas e íons. Esse líquido atua como um lubrificante que facilita o deslizamento do tendão no interior da bainha.

Epitélio
A

Glândula
B

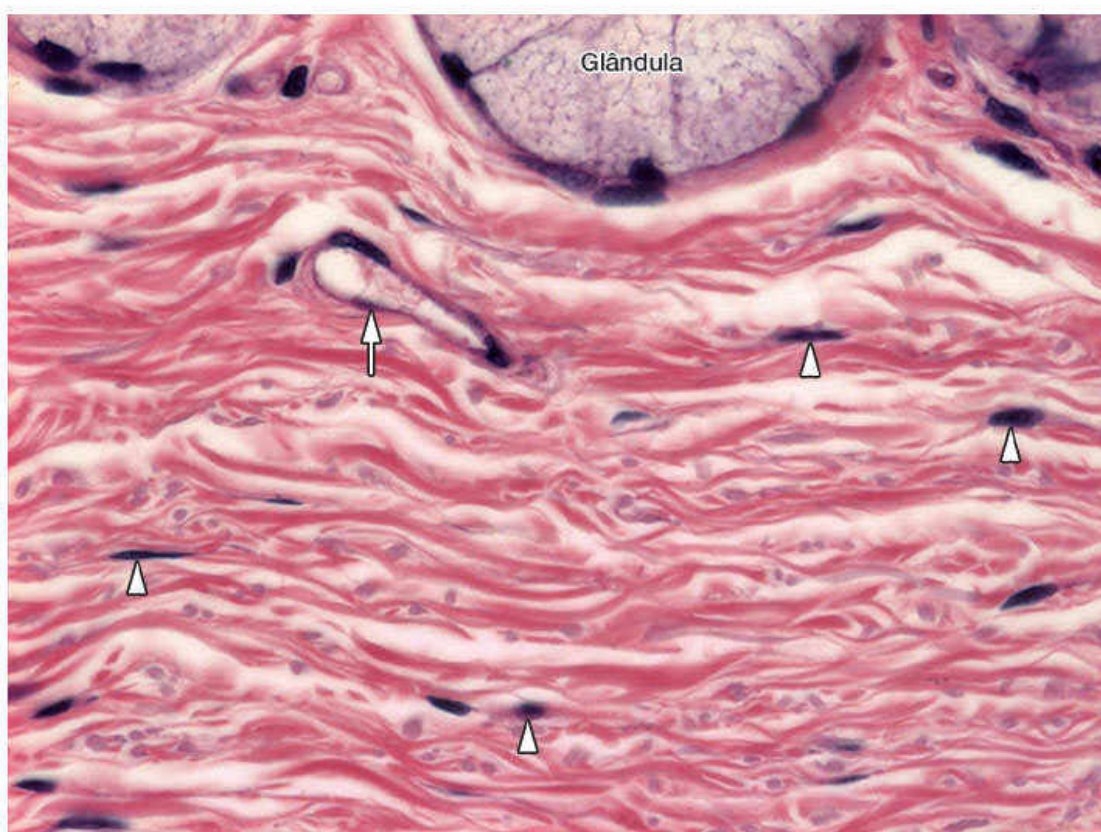
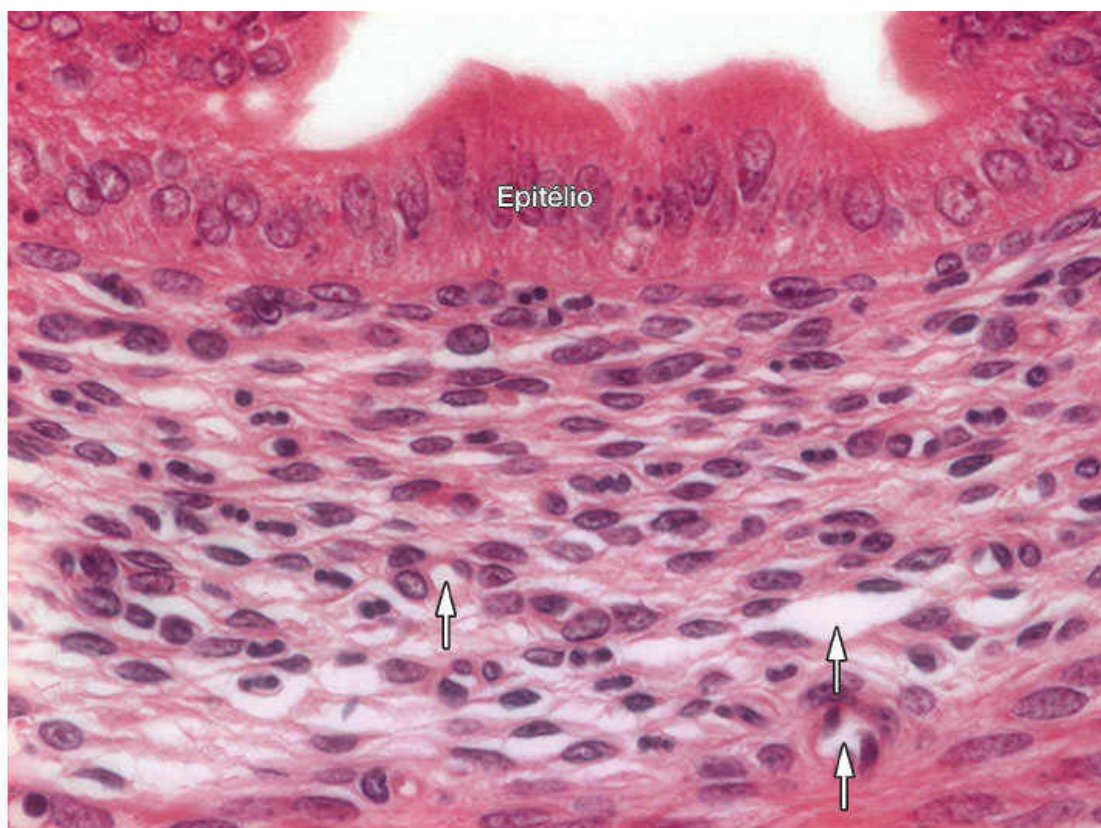



FIGURA 5.38 **A.** Corte histológico de útero de camundongo mostrando o endométrio (constituído por epitélio e tecido conjuntivo frouxo). Muitos núcleos de fibroblastos podem ser vistos distribuídos aleatoriamente entre as fibras de colágeno. As *setas* indicam pequenos vasos sanguíneos. (HE. Médio aumento.) **B.** Corte histológico de esôfago de rato mostrando tecido conjuntivo denso não modelado. Esta figura mostra núcleos de fibroblastos (*pontas de seta*). Como essas células estão pressionadas pelas fibras de colágeno, o citoplasma nem sempre pode ser distinguido entre as fibras. Pequeno vaso sanguíneo (*seta*) é observado. (HE. Médio aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

Tecido elástico

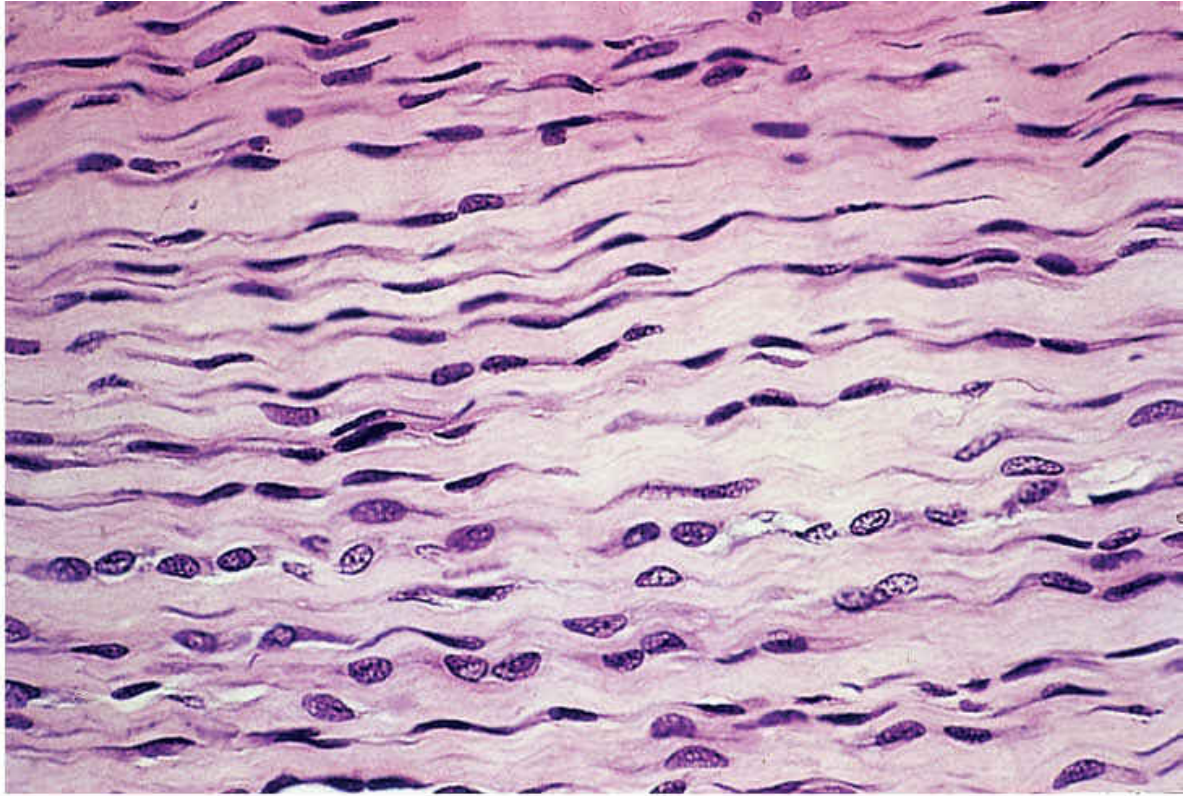
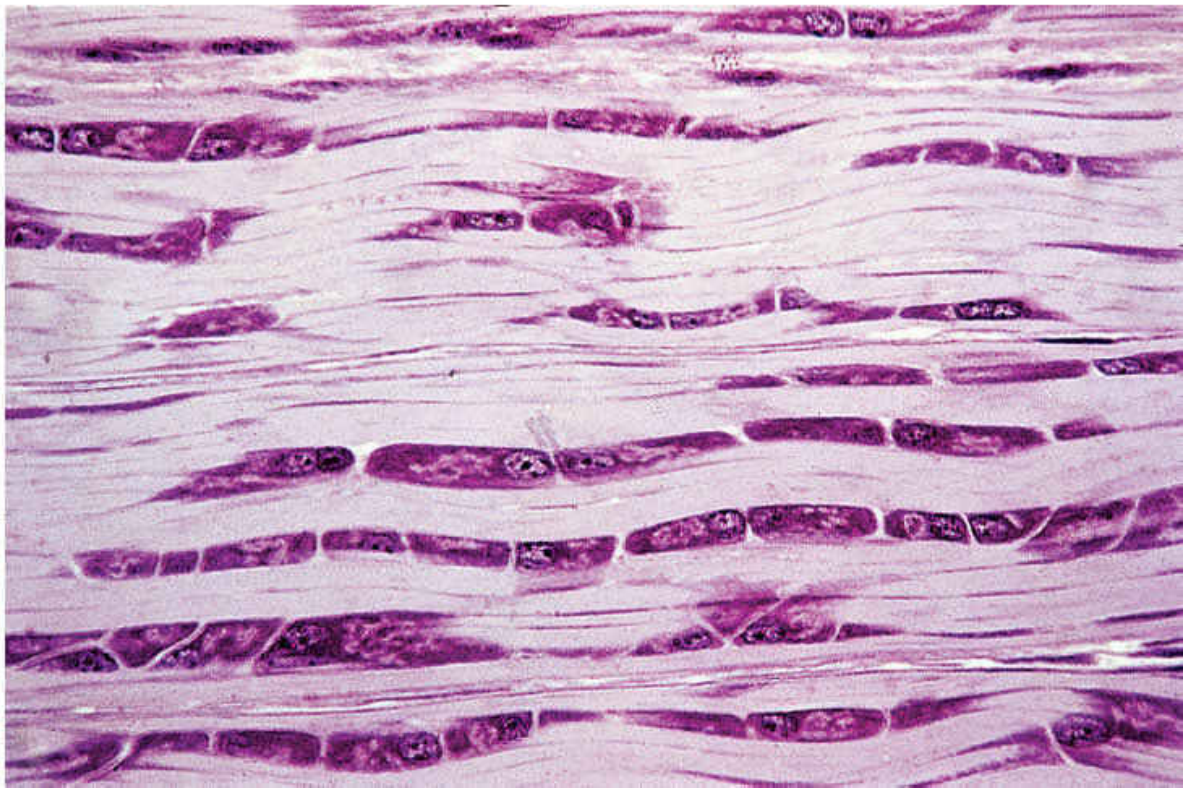
O tecido elástico é composto por feixes espessos e paralelos de fibras elásticas. O espaço entre as fibras é ocupado por fibras delgadas de colágeno e fibrócitos. A abundância de fibras elásticas neste tecido lhe confere uma cor amarela típica e grande elasticidade. O tecido elástico não é muito frequente no organismo e está presente nos ligamentos amarelos da coluna vertebral e no ligamento suspensor do pênis.

A

B

FIGURA 5.39 Corte longitudinal de tecido conjuntivo denso modelado de tendão. **A.** Feixes espessos e paralelos de fibrilas de colágeno preenchem os espaços entre os fibroblastos alongados. **B.** Grande aumento mostrando melhor o arranjo dos fibroblastos, que é paralelo aos feixes de fibras de colágeno. (Pararrosanilina e azul de toluidina.)

▶ Tecido reticular

O tecido reticular é muito delicado e forma uma rede tridimensional que suporta as células de alguns órgãos. É constituído por fibras reticulares intimamente associadas a fibroblastos especializados chamados de células reticulares (Figura 5.41). O tecido reticular provê uma estrutura arquitetônica tal que cria um ambiente especial para órgãos linfoides e hematopoéticos (medula óssea, linfonodos e nódulos linfáticos, e baço). As células reticulares estão dispersas ao longo da matriz e cobrem parcialmente, com seus prolongamentos citoplasmáticos, as fibras reticulares e a substância fundamental. O resultado desse arranjo é a formação de uma estrutura trabeculada semelhante a uma esponja (ver Figura 5.41), dentro da qual as células e os fluidos se movem livremente.

Ao lado das células reticulares, encontram-se células do sistema fagocitário mononuclear que estão estrategicamente dispersas ao longo das trabéculas. Essas células funcionam monitorando o fluxo de materiais que passa lentamente através de espaços semelhantes a seios, removendo organismos invasores por fagocitose.

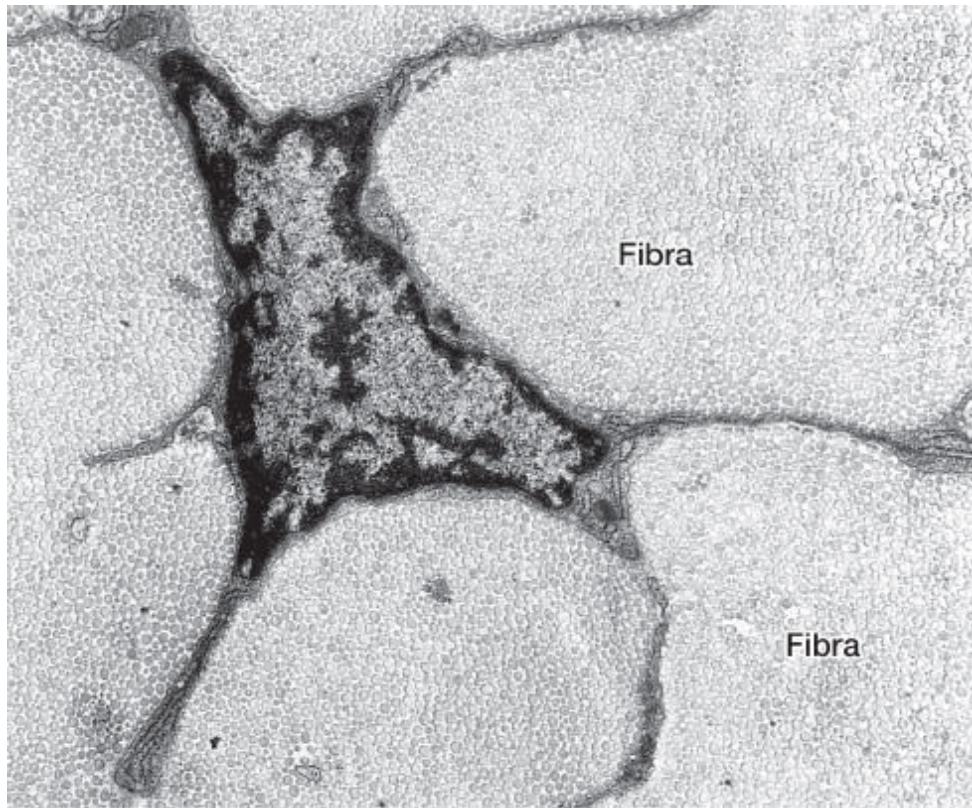



FIGURA 5.40 Micrografia eletrônica de corte transversal de tendão. Trata-se de uma imagem muito rara na qual o citoplasma dos fibrócitos é observável nesse tipo de estrutura. O escasso citoplasma dos fibrócitos é dividido em numerosos prolongamentos citoplasmáticos finos que se interpõem entre as fibrilas de colágeno. Observe que as fibras espessas de colágeno vistas ao microscópio de luz são formadas por fibrilas paralelas de colágeno de vários diâmetros. (Médio aumento.)

► Tecido mucoso

O tecido mucoso tem consistência gelatinosa graças à preponderância de matriz extracelular fundamental composta predominantemente de ácido hialurônico com pouquíssimas fibras. As principais células desse tecido são os fibroblastos. O tecido mucoso é o principal componente do cordão umbilical, no qual é

referido como geleia de Wharton (Figura 5.42). No adulto, é restrito à polpa jovem dos dentes.

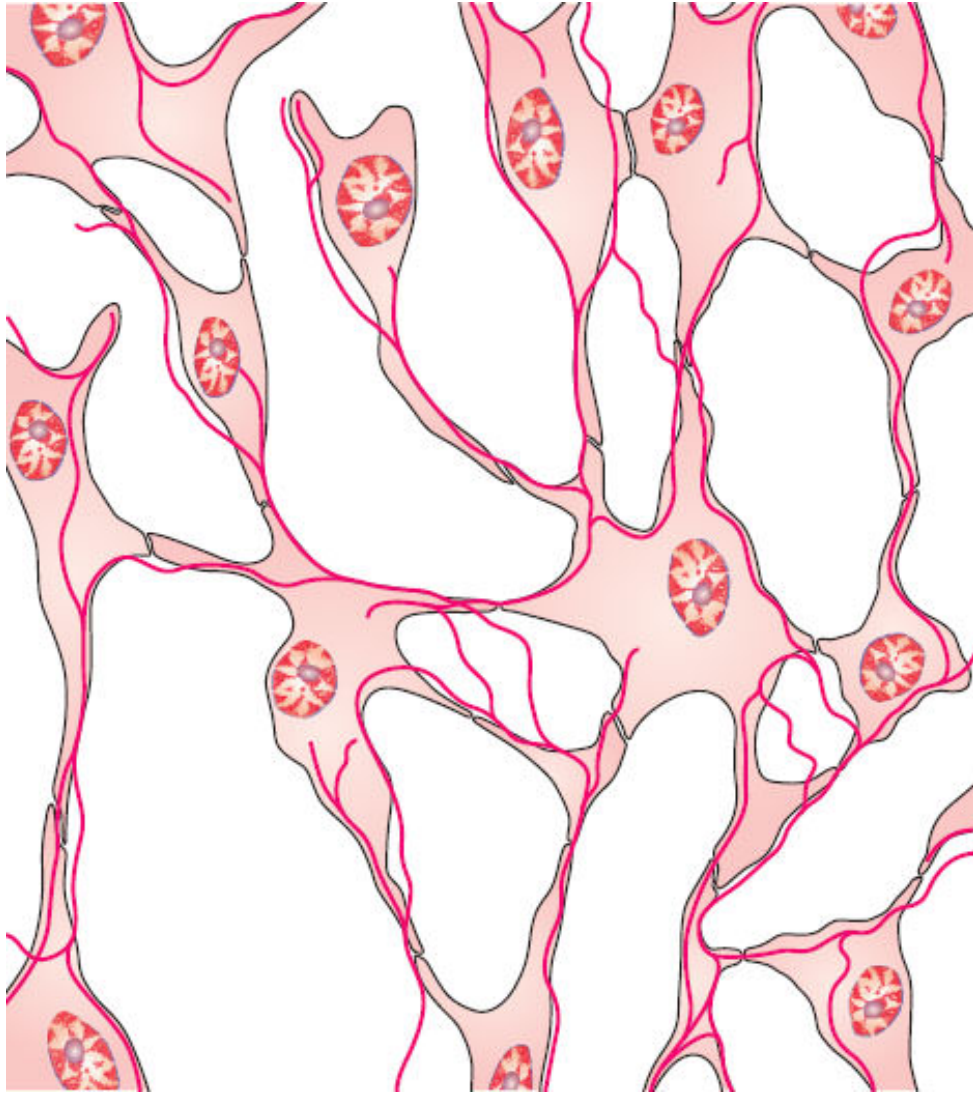



FIGURA 5.41 Ilustração do tecido conjuntivo reticular mostrando apenas as células reticulares e as fibras (as células livres não estão representadas). As fibras reticulares são envolvidas pelo citoplasma das células reticulares; as fibras, entretanto, são extracelulares, separadas do citoplasma pela membrana plasmática da célula. No interior dos espaços (seios), as células e os fluidos tissulares movimentam-se livremente.

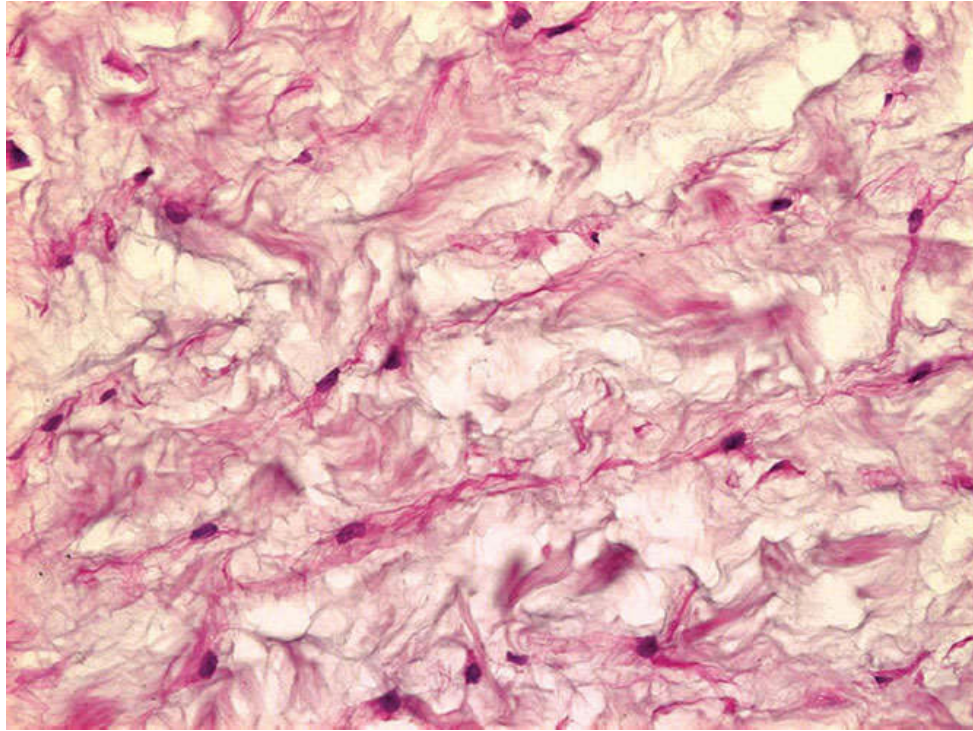



FIGURA 5.42 O tecido mucoso de um embrião mostra os fibroblastos imersos em matriz extracelular muito frouxa, composta predominantemente de ácido hialurônico (glicosaminoglicano da matriz fundamental). (HE. Médio aumento.)

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Molecular biology of the cell. New York: Garland; 1983.

Greca CP, Nader H, Dietrich CP et al. Ultrastructural cytochemical characterization of collagen-associated proteoglicans in the endometrium of mice. Anat Rec. 2000; 259:413-23.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1969.

Hay ED (Ed.). Cell biology of extracellular matrix. 2. ed. New York: Plenum; 1991.

Hogaboam C, Kunkel SL, Strieter RM et al. Novel role of transmembrane SCF for mast cell activation and eotaxin production in mast cell-fibroblast interaction. J Immunol. 1998; 160:6166-71.

Jamur MC, Grodzki AC, Moreno AN et al. Identification and isolation of rat bone marrow-derived mast cells using the mast cell-specific monoclonal antibody AA4. J Histochem Cytochem. 2001; 49:219-28.

Junqueira LC, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. Histochem J. 1979; 11:447-55.

Junqueira LC, Carneiro J. Biologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.

Junqueira LC, Montes GS. Biology of collagen proteoglycan interaction. Arch Histol Jpn. 1983; 46:589-629.

Krstić RV. Illustrated encyclopedia of human histology. New York: Springer-Verlag; 1984.

Mathews MB. Connective tissue, macromolecular structure and evolution. New York: Springer-Verlag; 1975.

Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. Physiol Rev. 1997; 77:1033-79.

Montes GS, Bezerra MSF, Junqueira LCU. Collagen distribution in tissues. In: Ruggieri A, Motta PM (Eds.). Ultrastructure of the connective tissue matrix. Boston: Martinus Nijhoff; 1984.

Montes GS, Junqueira LC. The use of the Picrosirius-polarization method for the study of biopathology of collagen. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991; 86(Suppl 3):1-11.

Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L et al. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). N Engl J Med. 1979; 301:13-23.

Sandberg LB, Soskel NT, Leslie JG. Elastin structure, biosynthesis, and relation to disease state. N Engl J Med. 1981; 304:566-79.

Van Furth R (Ed.). Mononuclear phagocytes: functional aspects. 2 vols. Boston: Martinus Nijhoff; 1980.

Yamada KM, Miyamoto S. Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. Curr Opin Cell Biol. 1995; 7:681-9.

Questões múltipla escolha

1) **Sobre o tecido conjuntivo é correto dizer que:**

a) De modo geral desempenha a função de dar suporte a outros tecidos, estabelecendo a forma do corpo

b) É constituído por células que o preenchem igualmente

c) É constituído por células e matriz extracelular

d) A matriz consiste em proteínas fibrosas e substância fundamental

e) Origina-se do ectoderma embrionário

2) Quais alternativas relacionam corretamente os tipos celulares com suas funções?

a) Fibroblastos, leucócitos, macrófagos, mastócitos, plasmócitos e células adiposas

b) Leucócitos, fibroblastos, mastócitos, macrófagos, plasmócitos e células adiposas

c) Células de defesa não residentes, fagocitose, síntese de colágeno e outras moléculas, resposta alérgica, reserva de energia, produção de anticorpos

d) Todas as células produzem colágeno e podem fazer parte do sistema de defesa do organismo

e) Síntese de colágeno e outras moléculas, células de defesa não residentes, fagocitose, resposta alérgica, produção de anticorpos, reserva de energia

3) Assinale duas alternativas que não se aplicam aos fibroblastos:

a) São células derivadas do mesênquima e abundantes no tecido conjuntivo

b) Estão constantemente ativas

c) Não participam da regeneração de tecidos

d) No retículo endoplasmático rugoso ocorre a hidroxilação de resíduos prolil e lisil e também glicosilação de hidroxilisina

e) Sintetiza o pró-colágeno que será liberado em vesículas de secreção

4) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) Macrófagos são células de defesa, porque fagocitam elementos particulados, secretam várias substâncias importantes, digerem e apresentam antígenos

b) O mastócito é uma célula ativa nas reações alérgicas, uma vez que produz histamina, glicosaminoglicanos, fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia e leucotrienos

c) Os mastócitos são todos de um único tipo, pois dentre as glicosaminoglicanos, secretam sempre heparina

d) O choque anafilático é uma reação de hipersensibilidade imediata, porque os mastócitos que já apresentam IgE para um determinado antígeno, liberam rapidamente sua secreção, causando vasodilatação e contração da musculatura lisa

e) Os plasmócitos são células pequenas e inativas, porque derivam dos linfócitos B da corrente sanguínea e dependem de um processo de ativação para se tornarem maiores

5) Assinale as alternativas falsas sobre as fibras que compõem o tecido conjuntivo:

a) Fibras colágenas e reticulares são formadas pela proteína colágeno, enquanto as fibras elásticas são formadas por elastina

b) Os colágenos sempre formam fibrilas

c) As fibrilas sempre contêm colágeno tipo I

d) Os principais aminoácidos que compõe o colágeno são glicina, hidroxilisina e hidroxiprolina

e) O procolágeno secretado pelo fibroblasto é convertido em tropocolágeno quando uma peptidase quebra os peptídeos de registro das extremidades da molécula

6) Assinale duas alternativas corretas:

a) A molécula do tropocolágeno é composta por duas cadeias alfa e tem 280 nm de espessura

b) As moléculas de tropocolágeno se sobrepõem e criam um padrão uniforme com unidades a cada 64 nm

c) As moléculas de tropocolágeno formam fibrilas, que se agregam e formam fibras, que se agregam e formam feixes

d) Os colágenos tipos I e III formam fibrilas e fibras, enquanto o colágeno tipo II forma apenas fibrilas e o colágeno tipo IV não forma estruturas fibrilares

e) As fibras reticulares são formadas por colágeno tipo III associado a proteoglicanos e glicoproteínas o que as torna bastante espessas

7) São características do sistema elástico:

a) Composição por fibras oxitalânicas, elaunínicas e elásticas, que representam diferentes estágios de desenvolvimento

b) Presença de fibras oxitalânicas formadas por microfibrilas, compostas por fibrilina

c) Deposição de elastina entre as microfibrilas, formando as fibras elaunínicas

d) Aumento de deposição de elastina na periferia, formando as fibras elásticas

e) Elastina sintetizada como um pró-peptídeo rico em glicina, prolina, desmosina e isodesmosina

8) Assinale a alternativa incorreta:

a) Glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas formam a substância fundamental

b) Os glicosaminoglicanos são formados por unidades repetidas de dissacarídios, usualmente ácido urônico e hexosamina

c) Todos os glicosaminoglicanos, com exceção do ácido hialurônico, apresentam algum grau de sulfatação e se ligam a um eixo proteico formando proteoglicanos

d) Glicosaminoglicanos e proteoglicanos não têm cargas e são moléculas hidrofóbicas

e) O ácido hialurônico pode ser degradado durante a invasão bacteriana, devido à liberação de uma glicosidase denominada hialuronidase

9) Quais alternativas associam as glicoproteínas à suas respectivas características e funções?

a) Fibronectina; laminina

b) Dímero que apresenta domínios para ligação a diferentes proteínas; tem forma de cruz e alta afinidade por componentes da membrana basal

c) Interações dessas moléculas com outros elementos impedem a migração celular

d) Mantém a adesão e a migração; permite a adesão das células à lâmina basal

e) Ambas se ligam às integrinas

10) O edema resulta do acúmulo de água no meio extracelular, porque:

a) A parede dos capilares é muito permeável a macromoléculas, que passam e arrastam a água

b) Em um dado momento ocorre um desequilíbrio entre a pressão hidrostática e a pressão osmótica, que são mais altas respectivamente nas porções venosa e arterial dos capilares

c) Em um dado momento ocorre um desequilíbrio entre a pressão hidrostática e a pressão osmótica, que são mais altas respectivamente nas porções arterial e venosa dos capilares

d) Pode ter ocorrido obstrução de vasos linfáticos e de ramos venosos

e) Em condições de superalimentação e diminuição da permeabilidade venosa ocorre aumento da concentração proteica no meio

11) O tecido conjuntivo pode ser classificado em:

a) Propriamente dito

b) Propriamente dito e especiais

c) Frouxo e denso

d) Especiais, tais como o tecido adiposo

e) Propriamente dito, especiais e de suporte

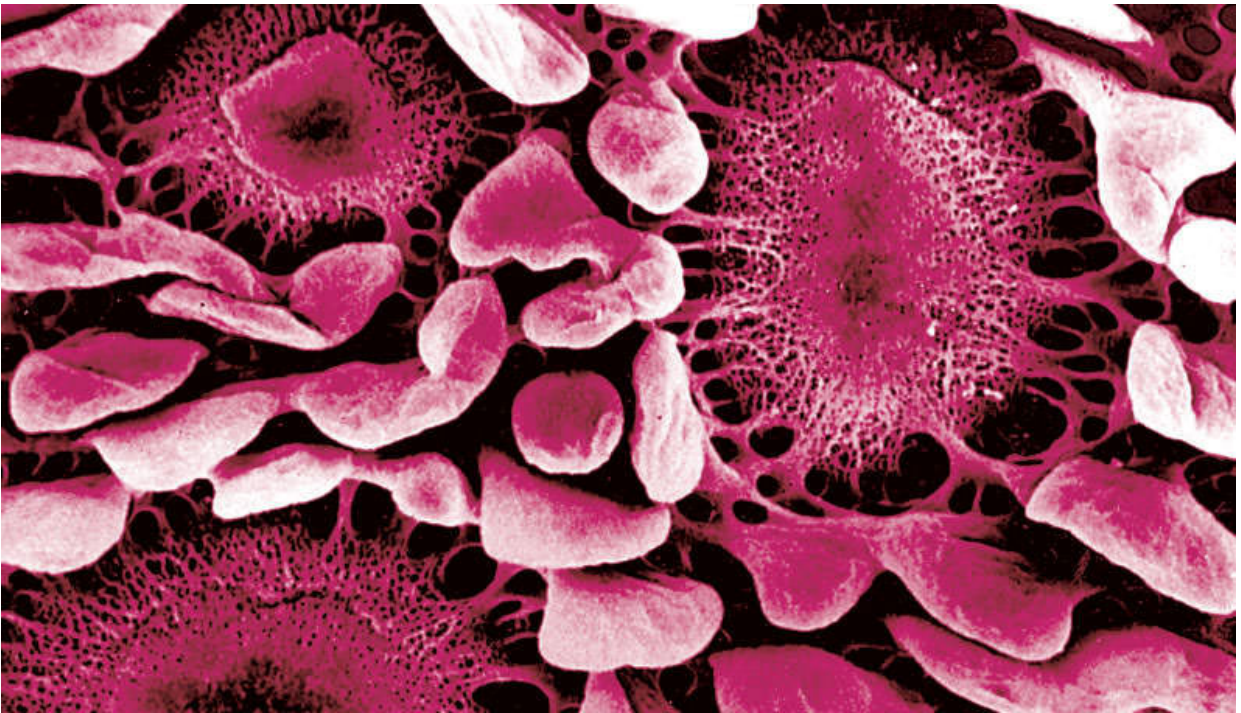
12) Sobre o tecido conjuntivo propriamente dito não podemos dizer que:

a) A proporção entre células e fibras determina o tipo de tecido

b) No tecido conjuntivo frouxo observa-se um número pequeno de células

c) É possível observar vasos sanguíneos, uma vez que esse tecido é bem vascularizado

d) No tecido conjuntivo denso há predominância de fibroblastos em relação a fibras colágenas

e) O tecido conjuntivo denso apresenta duas formas: modelada e não modelada

6 TECIDO ADIPOSO

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo é um tipo especial de conjuntivo no qual predominam células adiposas (adipócitos). Essas células podem ser encontradas isoladas ou em pequenos grupos no tecido conjuntivo frouxo; porém, a maioria forma grandes agregados, constituindo o tecido adiposo distribuído pelo corpo. A porcentagem de tecido adiposo no corpo depende muito da faixa etária individual, mesmo em pessoas em seu peso ideal (entre 18,5 e 24,9 de índice de massa corporal).

No tecido adiposo estão depositadas moléculas de triglicerídios, ou triacilgliceróis (TAG), que são constituídas pela ligação de uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos. São substâncias apolares, hidrofóbicas e insolúveis em

água, também chamadas de gordura neutra. Essas moléculas podem ser metabolizadas para extrair a energia contida nas ligações entre seus átomos. As células hepáticas e o músculo esquelético também acumulam reservas energéticas, mas sob a forma de glicogênio. Como os depósitos de glicogênio são menores, os grandes depósitos de TAG do tecido adiposo são as principais reservas de energia do organismo.

Os triglicerídios são mais eficientes como reserva energética, pois fornecem mais energia por grama de suas moléculas do que o glicogênio (9,3 kcal/g contra 4,1 kcal/g). Os triglicerídios do tecido adiposo não são depósitos estáveis, mas se renovam continuamente, e o tecido é muito influenciado por estímulos nervosos e hormonais.

Há duas variedades de tecido adiposo, que apresentam distribuição, estrutura, fisiologia e patologia diferentes. Uma delas é o tecido adiposo comum, amarelo ou unilocular, cujas células, quando completamente desenvolvidas, contêm apenas uma grande gotícula de gordura que ocupa quase todo o citoplasma. A outra variedade é o tecido adiposo pardo ou multilocular, formado por células que contêm numerosas pequenas gotículas lipídicas e muitas mitocôndrias.

TECIDO ADIPOSO UNILOCULAR

A cor do tecido unilocular varia entre o branco e o amarelo-escuro, dependendo da dieta ingerida. Essa coloração deve-se principalmente ao acúmulo de carotenos dissolvidos nas gotículas de gordura. Praticamente todo o tecido adiposo encontrado em humanos adultos é do tipo unilocular; é distribuído pelo corpo, e

seu acúmulo em determinados locais é influenciado pelo sexo, pela constituição genética e pela idade do indivíduo.

Além do papel como reserva energética, o tecido adiposo unilocular tem outras importantes funções. Localizado sob a pele, forma o paniculo adiposo, camada que modela a superfície corporal. Tem espessura uniforme por todo o corpo do recém-nascido. Com a idade, o panículo adiposo tende a desaparecer de certas áreas, desenvolvendo-se em outras. O tecido adiposo unilocular forma também coxins absorventes de choques mecânicos, principalmente na planta dos pés e na palma das mãos. Como as gorduras são más condutoras de calor, ele é um importante fator para o isolamento térmico do organismo. Além disso, preenche espaços entre outros tecidos e ajuda a manter determinados órgãos em suas posições normais. O tecido adiposo tem também atividade secretora, sintetizando e secretando diversos tipos de fatores e hormônios.

► Células adiposas uniloculares

As células adiposas uniloculares são grandes, em geral com 50 a 150 μm de diâmetro. Quando isoladas, são esféricas; porém, quando se reúnem para formar o tecido adiposo, se tornam poliédricas devido à compressão recíproca. Sua gotícula lipídica única é removida pelos solventes orgânicos utilizados na técnica histológica; por isso, nos cortes histológicos rotineiros, cada célula mostra apenas uma delgada camada de citoplasma na periferia da célula, como se fosse um anel em torno do espaço deixado pela gotícula lipídica removida (Figuras 6.1 e 6.2). Seu núcleo,

geralmente alongado, situa-se em alguma região do anel citoplasmático.

A demonstração dos lipídios pode ser feita nos cortes histológicos obtidos por congelamento, sem a passagem dos tecidos nos solventes de lipídios, e corados com *sudan III* (alaranjado) ou *sudan black*. Nos preparados histológicos rotineiros, a fina camada de citoplasma restante após a remoção dos triglicerídios frequentemente se rompe, distorcendo a estrutura do tecido. O microscópio eletrônico mostrou que, além da gotícula lipídica principal, existem outras muito menores. Cada célula adiposa é envolvida por uma lâmina basal, e sua membrana plasmática mostra numerosas vesículas de pinocitose.

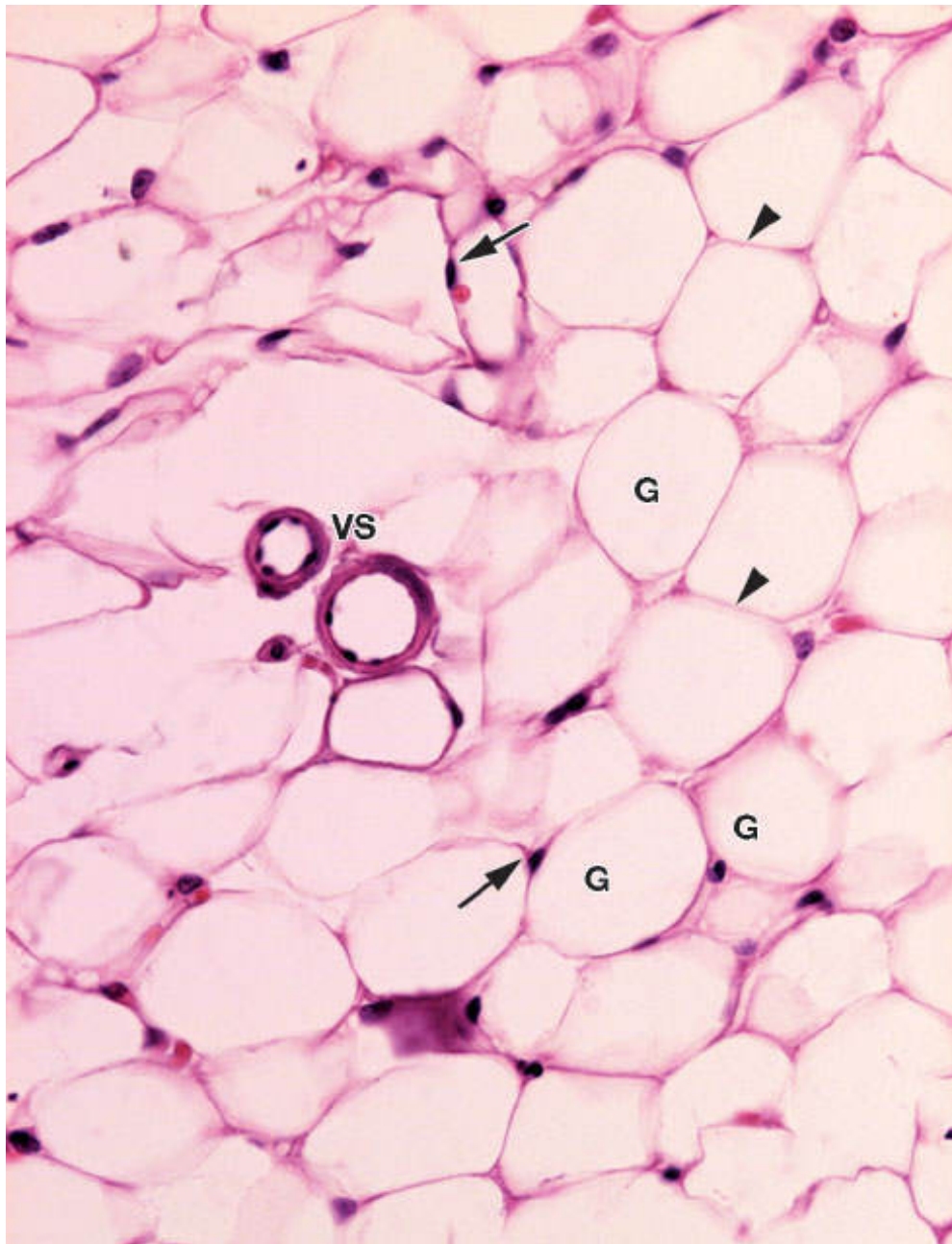



FIGURA 6.1 Tecido adiposo unilocular formado por células adiposas contendo uma grande gotícula lipídica (G). Seu citoplasma se restringe a delgados anéis (*pontas de seta*), e vários núcleos de adipócitos podem ser observados (*setas*), além de vasos sanguíneos (VS). (Microscopia óptica. Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

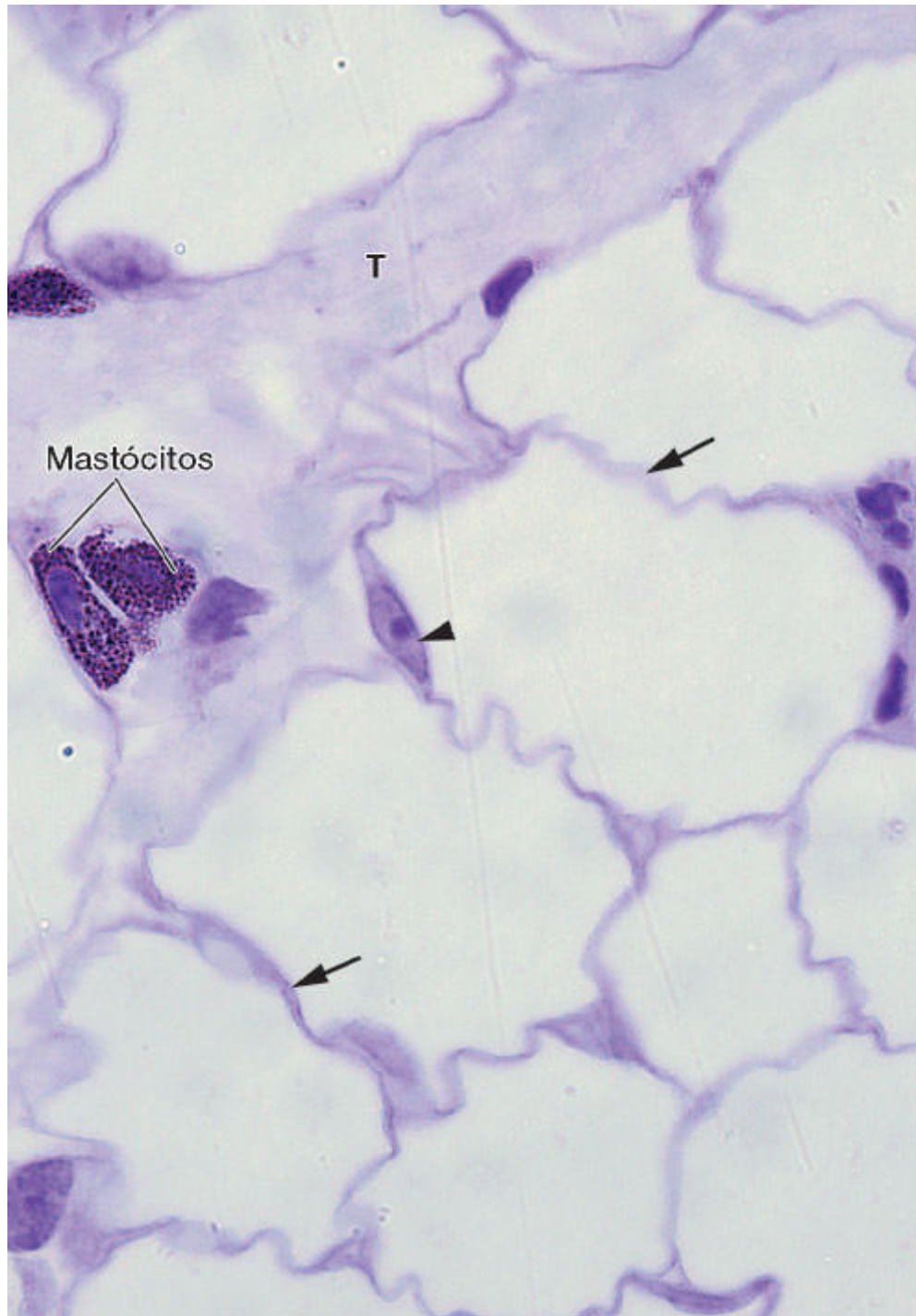



FIGURA 6.2 Tecido adiposo unilocular. A *ponta de seta* indica núcleo de adipócito, e as *setas* indicam anéis de citoplasma que circundam a gota lipídica. Observa-se também uma trabécula de tecido conjuntivo (T), na qual se encontram dois mastócitos. (Microscopia óptica. Azul de toluidina. Grande aumento.)

Todas essas gotículas, independentemente do tamanho, são desprovidas de membrana envolvente. Portanto, a grande gota de gordura, assim como eventuais gotas menores, encontram-se no citosol da célula. Delimitando cada gota (ou gotas) de triglicerídios há uma fina capa composta por uma monocamada de fosfolipídios e proteínas, a qual forma uma interface termodinamicamente estável entre os triglicerídios hidrofóbicos e a água do citosol.

O tecido unilocular apresenta septos de tecido conjuntivo propriamente dito, que contêm vasos e nervos que servem às células adiposas. Desses septos partem delgadas fibras reticulares (colágeno III) que sustentam as células adiposas individualmente.

A vascularização do tecido adiposo é muito abundante quando se considera a quantidade relativamente pequena de citoplasma ativo. A relação volume de capilar sanguíneo/volume de citoplasma é maior no tecido adiposo do que no músculo estriado, por exemplo.

► Deposição e mobilização dos lipídios

Conforme já mencionado, os depósitos de TAG do organismo são dinâmicos, sendo removidos e acrescentados constantemente. Em caso de necessidade energética, a retirada dos lipídios não se faz por igual em todos os locais. Primeiro, são mobilizados os depósitos subcutâneos, os do mesentério e os retroperitoneais, enquanto o tecido adiposo localizado nos coxins das mãos e dos pés, assim como no fundo das órbitas dos olhos, resiste a longos períodos de desnutrição.

Os triglicerídios armazenados nas gotículas de lipídios originam-se de diferentes maneiras:

- Absorvidos da alimentação e levados até as células adiposas pela circulação sanguínea na forma de triglicerídios, formando as partículas dos quilomícrons
- Oriundos do fígado e transportados pela circulação até o tecido adiposo, sob a forma de triglicerídios constituintes das lipoproteínas de pequeno peso molecular (VLDL, *very low density lipoproteins*)
- Formados pela síntese nas próprias células adiposas a partir da glicose. Esse processo, denominado lipogênese, inicia-se pela síntese de ácidos graxos a partir de moléculas de acetilcoenzima A (acetil-CoA) (constituídas de dois átomos de carbono) obtidas de várias fontes, principalmente glicose. Ácidos graxos são esterificados com uma molécula de glicerol, formando uma molécula de TAG.

Os quilomícrons são partículas cujo diâmetro pode alcançar 3 μm, formadas pelas células epiteliais do intestino delgado a partir dos nutrientes absorvidos. São constituídos por 90% de triglicerídios e pequenas quantidades de colesterol, fosfolipídios e proteínas. Após deixarem as células epiteliais, os quilomícrons penetram nos capilares linfáticos do intestino e são levados pela corrente linfática, alcançando finalmente a corrente sanguínea, que os distribui pelo organismo.

No interior dos capilares sanguíneos do tecido adiposo, graças à enzima lipase lipoproteica, produzida pelas células adiposas, ocorre a hidrólise dos triglicerídios dos quilomícrons e também das lipoproteínas (VLDL) plasmáticas (Figura 6.3). Seus componentes

– ácidos graxos e glicerol – são liberados e se difundem para o citoplasma das células adiposas. No citoplasma dos adipócitos, eles se recombinam para formar novas moléculas de triglicerídios, que são depositadas nas gotas lipídicas (ver Figura 6.3).

Além de receber ácidos graxos pela circulação sanguínea, as células adiposas podem sintetizar ácidos graxos e glicerol a partir de glicose, processo que é acelerado pela insulina. Esse hormônio estimula também a penetração da glicose na célula adiposa e em outras células.

Quando necessária, a hidrólise dos triglicerídios é desencadeada principalmente por ação de norepinefrina. Esse neurotransmissor é liberado nas terminações pós-ganglionares dos nervos simpáticos que inervam o tecido adiposo e é captado por receptores da membrana dos adipócitos. Estes ativam a enzima lipase sensível a hormônio, promovendo a liberação de ácidos graxos e glicerol – processo chamado lipólise. Os ácidos graxos e o glicerol difundem-se pelo citosol para fora da célula, em direção aos capilares do tecido adiposo (ver Figura 6.3). Após penetrarem na corrente sanguínea, os ácidos graxos, que são quase insolúveis na água, ligam-se à parte hidrofóbica das moléculas de albumina do plasma sanguíneo e são transportados pela circulação para outros tecidos, nos quais serão utilizados como fonte de energia. O glicerol é solúvel no plasma, circula no sangue e é captado pelas células do fígado e de outros locais, sendo reaproveitado.

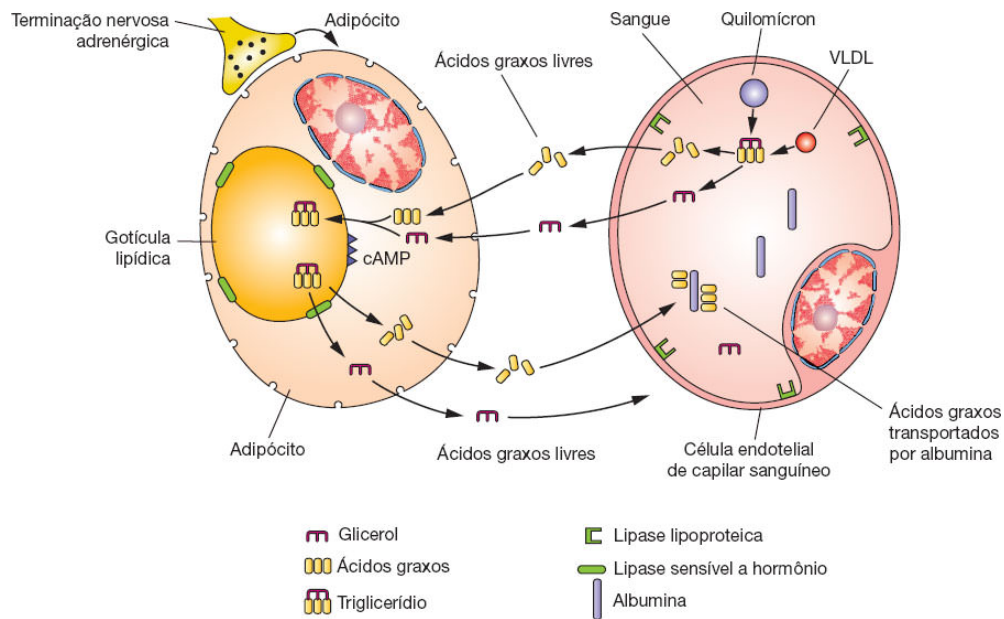



FIGURA 6.3 Deposição e remoção de lipídios nos adipócitos. Os triglicerídios são transportados no sangue principalmente sob a forma de quilomícrons e outras lipoproteínas (p. ex., as VLDL). Na superfície dos capilares do tecido adiposo, essas lipoproteínas são clivadas pela enzima lipase lipoproteica, liberando ácidos graxos e glicerol. Essas duas moléculas se difundem do capilar para o citoplasma do adipócito, onde formam triglicerídios, que são depositados em gotículas. Norepinefrina liberada nas terminações nervosas estimula o sistema intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que ativa a enzima lipase sensível a hormônio. Essa enzima hidrolisa os triglicerídios, formando ácidos graxos livres e glicerol. Essas duas substâncias difundem-se para o interior do capilar, no qual os ácidos graxos se ligam à porção hidrofóbica das moléculas de albumina para serem distribuídos para tecidos em que serão utilizados como fonte de energia. O glicerol permanece livre no sangue e é captado principalmente pelo fígado.

Após longos períodos de alimentação deficiente em calorias, o tecido adiposo unilocular perde quase toda a sua gordura e se transforma em um tecido com células poligonais ou fusiformes, com raras gotículas lipídicas.

► Secreção pelo tecido adiposo

O tecido adiposo unilocular é também um órgão secretor. Ele sintetiza várias moléculas, como a lipase lipoproteica, que fica ligada à superfície das células endoteliais dos capilares sanguíneos situados em volta dos adipócitos e cliva os triglicerídios do plasma.

A leptina é um hormônio proteico constituído por 164 aminoácidos, sintetizado pelos adipócitos e, em menor proporção, por outras células, e secretado na circulação sanguínea. Diversas células no cérebro e em outros órgãos têm receptores para leptina. Esse hormônio participa da regulação da quantidade de tecido adiposo no corpo e da ingestão de alimentos. Atua principalmente no hipotálamo, diminuindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto de energia.

Outros hormônios secretados pelos adipócitos são a adiponectina, que diminui a liberação de glicose pelo fígado, e a resistina, com função hiperglicemiante.

PARA SABER MAIS

Inervação do tecido adiposo

O tecido adiposo unilocular e o multilocular são inervados por fibras simpáticas do sistema nervoso autônomo (ver Capítulo 9, *Tecido Nervoso*). No tecido unilocular, as terminações nervosas são encontradas na parede dos vasos sanguíneos, e apenas alguns adipócitos são inervados. Já no tecido multilocular, as terminações nervosas simpáticas alcançam diretamente tanto os vasos sanguíneos como as células adiposas. O sistema nervoso autônomo (simpático) desempenha importante papel na mobilização das gorduras quando o organismo é sujeito a atividades físicas intensas, jejuns prolongados ou frio.

► Histogênese do tecido adiposo unilocular

As células adiposas uniloculares originam-se no embrião a partir de células derivadas do mesênquima, os lipoblastos. Essas células são morfologicamente semelhantes a fibroblastos, porém precocemente acumulam gordura neutra no seu citoplasma. As gotículas lipídicas são inicialmente isoladas, mas muitas se fundem, formando a gotícula única característica da célula adiposa unilocular (Figura 6.4).

HISTOLOGIA APLICADA

Obesidade

Essencialmente, a obesidade é um desequilíbrio dos sistemas reguladores do peso corpóreo, para o qual contribuem fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Uma das causas mais comuns é a ingestão de calorias acima das necessidades para as atividades regulares do indivíduo. Para fins práticos, considera-se obesa a pessoa com 25% de gordura ou mais de proporção em relação ao peso corporal, assim como um índice acima de 30 calculado pelo índice de massa corporal. Nos países desenvolvidos, a obesidade é mais frequente do que todas as deficiências alimentares somadas. Em adultos, ela geralmente se deve a um aumento na quantidade de triglicerídios depositados em cada adipócito unilocular, sem que exista aumento no número de adipócitos. As calorias dos alimentos não gastas nas atividades físicas da pessoa são armazenadas nas células adiposas uniloculares. Os obesos, principalmente os com tecido adiposo localizado na região abdominal, são mais propensos a doenças articulares, hipertensão arterial, diabetes, aterosclerose, infarto do miocárdio e isquemia cerebral. Várias dessas alterações fazem parte da síndrome metabólica, distúrbio altamente prejudicial ao organismo.

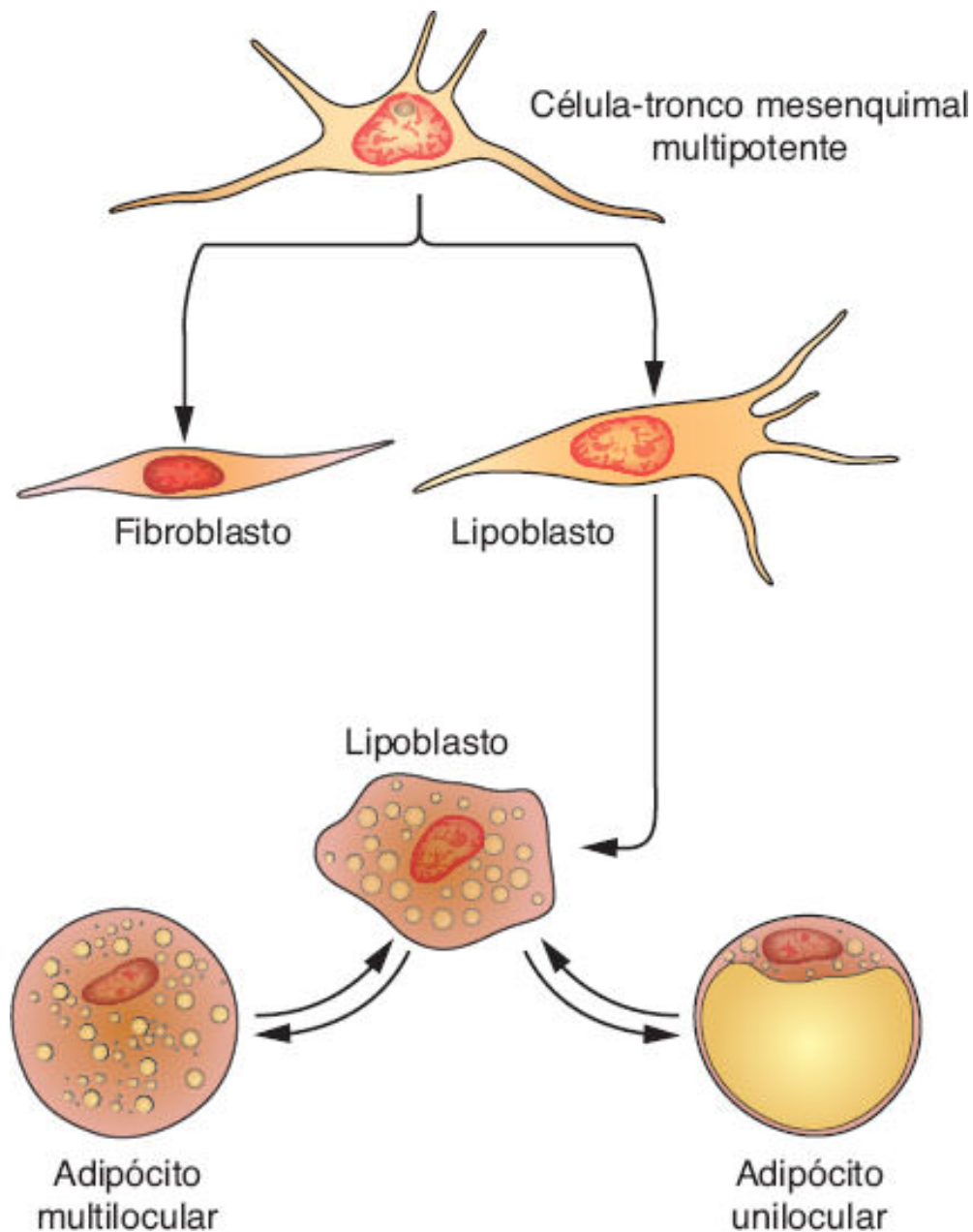



FIGURA 6.4 Origem e desenvolvimento das células adiposas. A célula mesenquimal indiferenciada, além de formar outros tipos celulares, dá origem aos fibroblastos (*esquerda*) e aos lipoblastos (*direita*), que se diferenciam em células adiposas uni e multiloculares. Quando a gordura é mobilizada para atender às necessidades metabólicas do organismo, as células adiposas maduras podem voltar a apresentar apenas algumas gotículas em seu citoplasma. Nesse caso, elas voltam a um estágio anterior, pelo qual passaram durante a histogênese (*setas nos dois sentidos*). As células não foram

desenhadas na mesma escala. A célula adiposa madura é maior em relação às outras mostradas na figura.

HISTOLOGIA APLICADA

Tumores do tecido adiposo unilocular

Os adipócitos uniloculares com frequência originam tumores benignos, os lipomas, geralmente encapsulados e removidos cirurgicamente com grande facilidade. Os tumores malignos dos adipócitos uniloculares, ou lipossarcomas, são muito menos frequentes do que os lipomas, porém de tratamento muito mais difícil porque facilmente formam metástases. Lipossarcomas costumam aparecer somente em pessoas com mais de 50 anos de idade.

TECIDO ADIPOSO MULTILOCULAR

O tecido adiposo multilocular é também chamado de tecido adiposo pardo, por sua cor característica que se deve à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias encontradas em suas células. Por serem ricas em citocromos, as mitocôndrias têm cor avermelhada.

Ao contrário do tecido unilocular, que é encontrado por quase todo o corpo, o tecido pardo é de distribuição limitada, localizando-se em áreas determinadas – na região das cinturas escapular e

pélvica. Esse tecido é abundante em animais que hibernam. No feto humano e no recém-nascido, o tecido adiposo multilocular apresenta localização bem definida (Figura 6.5). Como esse tecido não cresce, sua quantidade no adulto é extremamente reduzida.

As células do tecido adiposo multilocular são menores do que as do tecido adiposo unilocular e têm forma poligonal. O citoplasma é carregado de inúmeras gotículas lipídicas de vários tamanhos (Figuras 6.6 e 6.7) e contém numerosas mitocôndrias, cujas cristas são particularmente longas, podendo ocupar toda a espessura da mitocôndria.

No tecido adiposo multilocular, as células apresentam um arranjo epitelioide, formando massas compactas em associação a muitos capilares sanguíneos, assemelhando-se a glândulas endócrinas.

O tecido adiposo multilocular é especializado na produção de calor, tendo papel importante nos mamíferos que hibernam. Na espécie humana, a quantidade desse tecido só é significativa no recém-nascido, tendo função auxiliar na termorregulação.

Na época da saída da hibernação, ao ser estimulado pela liberação de norepinefrina nas terminações nervosas abundantes em torno das suas células, o tecido adiposo multilocular acelera a lipólise e a oxidação dos ácidos graxos presentes em suas células. Neste tecido, ao contrário do que ocorre em outros, a oxidação dos ácidos graxos produz principalmente calor e pouco trifosfato de adenosina (ATP). Isso se deve ao fato de suas mitocôndrias terem, nas suas membranas internas, uma proteína transmembrana chamada termogenina, ou UCP 1 (*uncoupling protein 1*). Ela possibilita que os prótons transportados para o

espaço intermembranoso voltem para a matriz mitocondrial sem que passem pelo sistema de ATP sintetase existente nos corpúsculos elementares das mitocôndrias (ver Figura 2.15, no Capítulo 2, Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma). Em consequência, a energia gerada pelo fluxo de prótons não é usada para sintetizar ATP, sendo dissipada como calor. O calor aquece o sangue contido na extensa rede capilar do tecido multilocular e é distribuído por todo o corpo, aquecendo diversos órgãos.

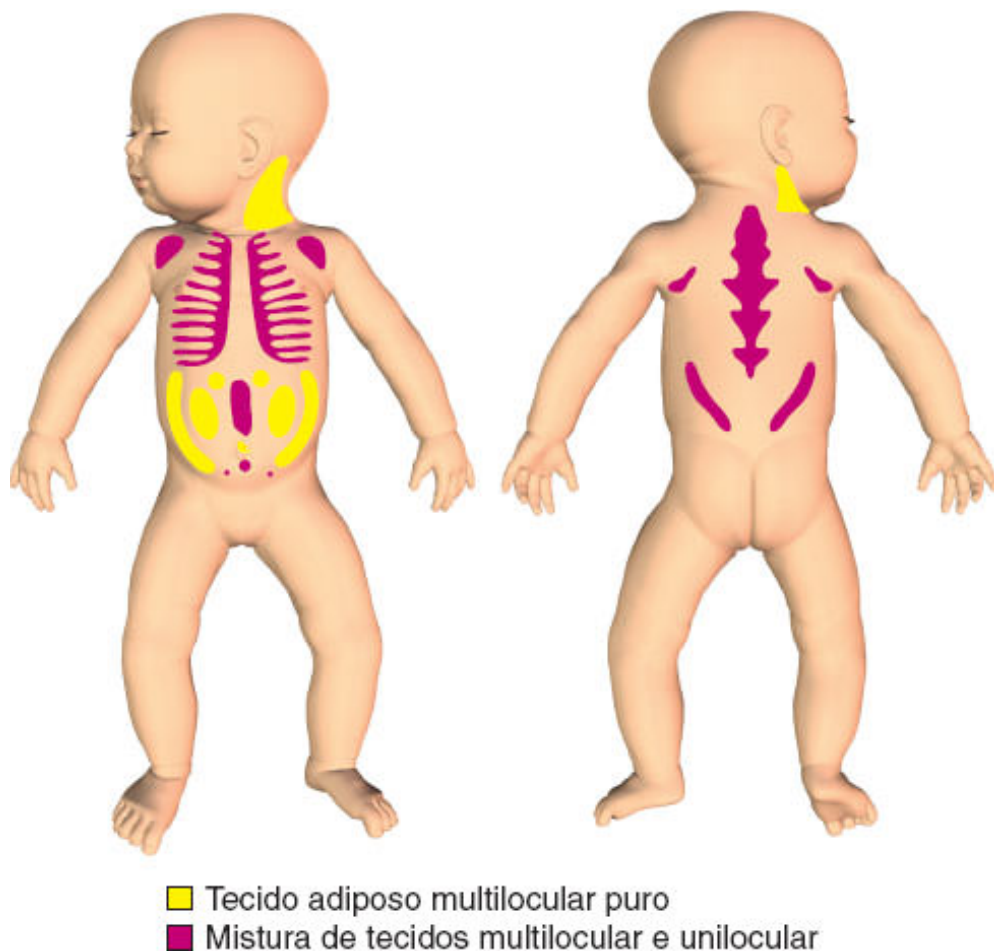



FIGURA 6.5 Distribuição do tecido adiposo multilocular no feto humano. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Merklin, 1974.)

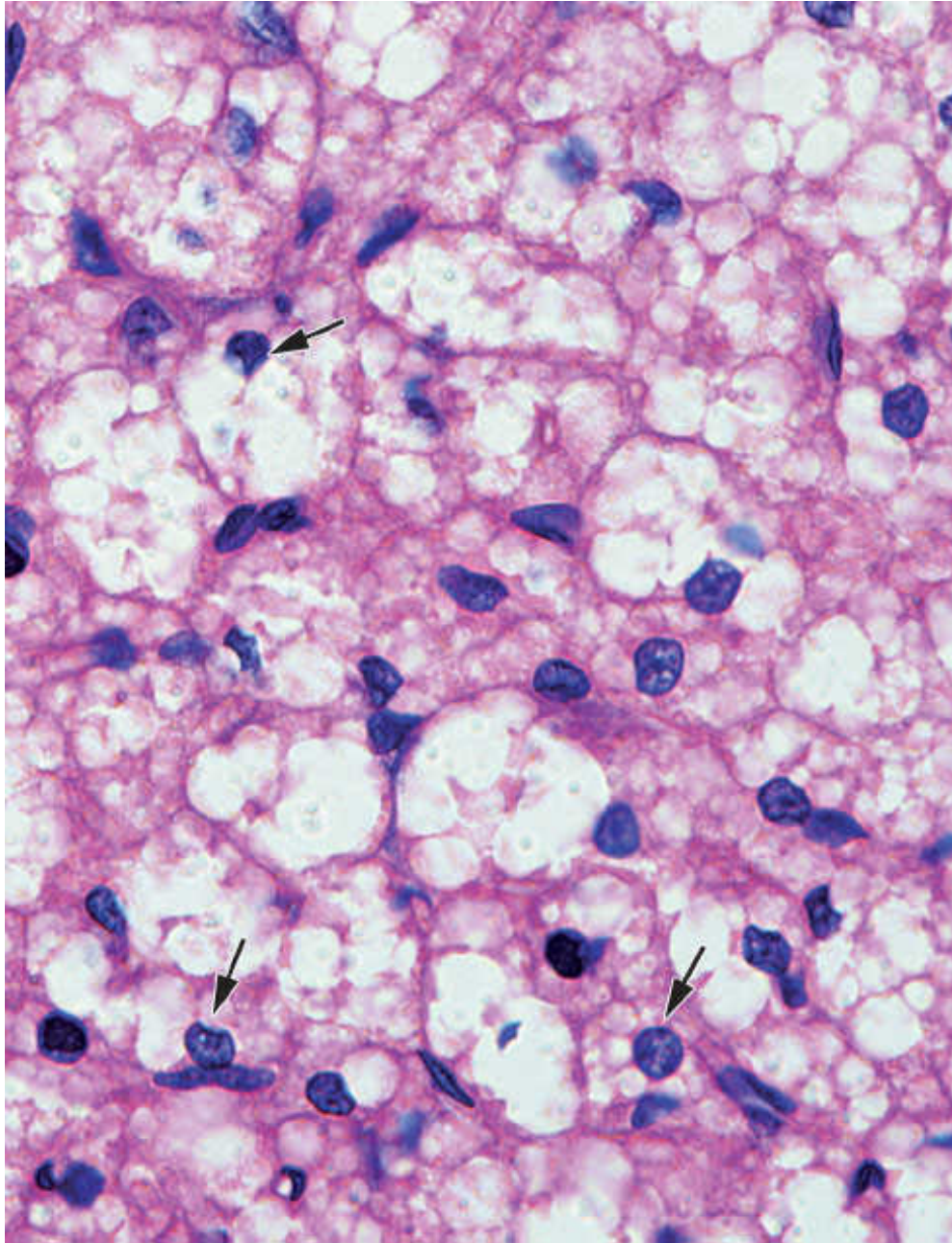



FIGURA 6.6 Tecido adiposo multilocular. Suas células caracteristicamente contêm núcleos esféricos geralmente centrais (*setas*) e múltiplas gotículas de lipídios no citoplasma. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

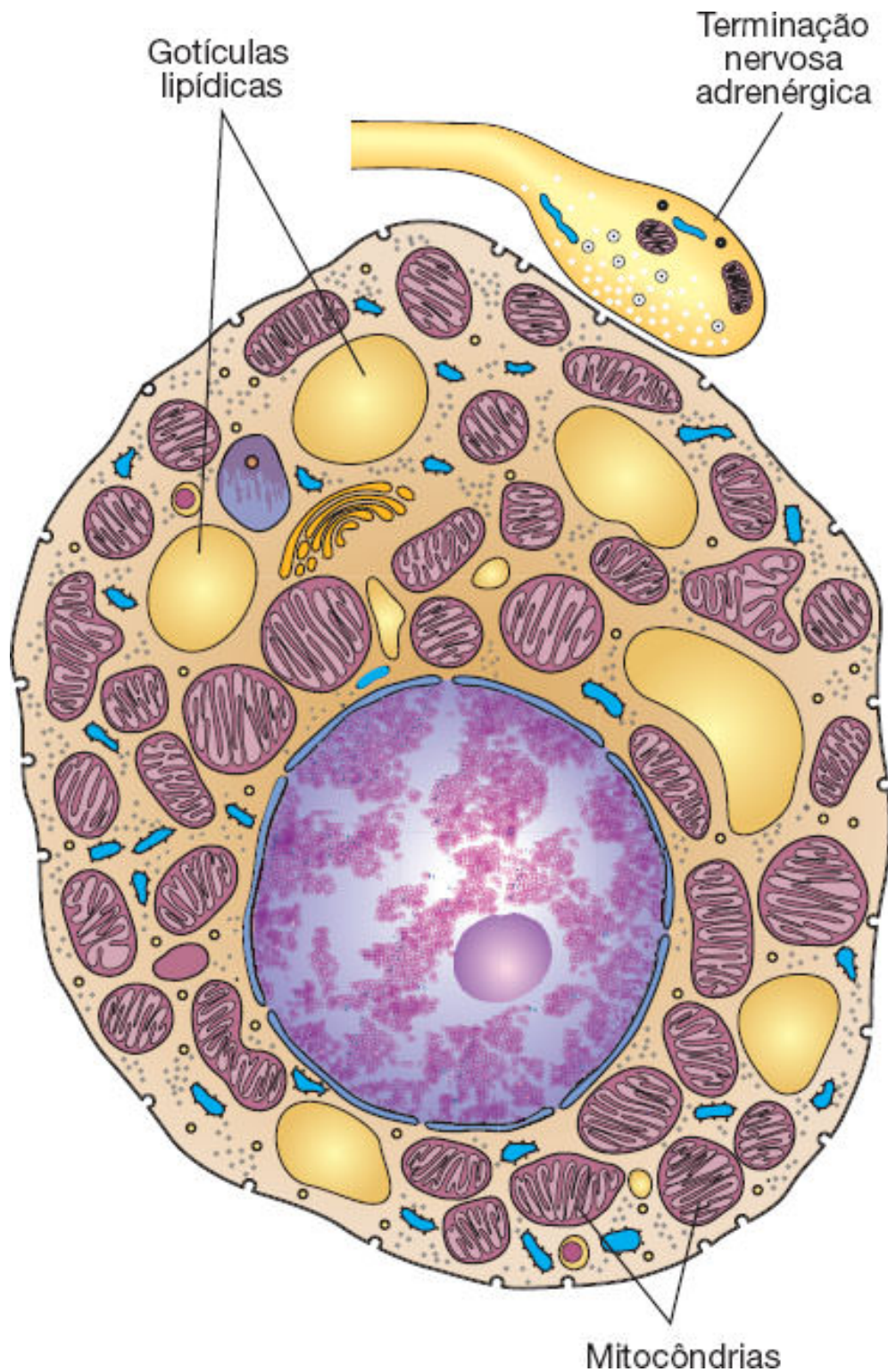



FIGURA 6.7 Esquema sobre a ultraestrutura da célula adiposa multilocular. Seu núcleo é central, e o citoplasma contém muitas mitocôndrias, situadas entre as gotículas lipídicas. Está representada também uma terminação do

sistema nervoso simpático, com vesículas sinápticas contendo material elétron-denso.

Nas espécies que hibernam, o despertar da hibernação se deve em grande parte à ação de estímulos nervosos no tecido multilocular, que, nesses casos, distribui calor pela circulação sanguínea e estimula os tecidos hibernados.

► Histogênese do tecido adiposo multilocular

Sua formação é diferente da observada no tecido unilocular. As células mesenquimais que formam o tecido multilocular tornam-se epitelioides, adquirindo um aspecto de glândula endócrina cordonal, antes de acumularem gordura (ver Figura 6.4). Não há neoformação de tecido adiposo multilocular após o nascimento, nem ocorre transformação de um tipo de tecido adiposo em outro.

BIBLIOGRAFIA

Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab. 2000; 11:327-32.

Angel A, Hollenberg CH, Roncari DAK (Eds.) The adipocyte and obesity: cellular and molecular mechanisms. New York: Raven Press; 1983.

Argyropoulos G, Harper ME. Uncoupling proteins and thermoregulation. J Appl Physiol. 2002; 92(5):2187-98.

Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004; 84(1):277-359.

Giacobino JP. Uncoupling proteins, leptin, and obesity: an updated review. Ann N Y Acad Sci. 2002; 967:398-402.

Hagen T, Vidal-Puig A. Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. Minerva Med. 2002; 93(1):41-57.

Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. J Cli Endocrinol Metab. 2002; 87(5):2395.

Havel PJ. Control of energy homeostase and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Curr Opin Lipidol. 2002; 13(1):51-9.

Kindel T, Lee DM, Tso P. The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. Atheroscler Suppl. 2010; 11(1):11-6.

Matarese G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. Eur Cytokine Netw. 2000; 11:7-14.

Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. Anat Rec. 1974; 178:637-45.

Napolitano L. The differentiation of white adipose cells: an electron microscope study. J Cell Biol. 1963; 18:663-79.

Nedergaard J, Lindberg O. The brown fat cell. Int Rev Cytol. 1982; 74:187-286.

Schubring C, Blum WF, Kratzsch J et al. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 88:121-7.

Townsend K, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. Adipocyte. 2012; 1(1):13-24.

Questões múltipla escolha

1) Assinale as alternativas incorretas:

a) No tecido adiposo unilocular as células contêm uma gotícula principal de gordura, enquanto no tecido adiposo marrom ou multilocular as células contêm muitas gotículas

b) O tecido adiposo é um tipo especial de tecido epitelial

c) A reserva de triglicerídios fornece menos energia que os depósitos de glicogênio

d) Dentre as funções exercidas pelo tecido adiposo, pode-se citar a reserva energética, definição da superfície corpórea, isolamento térmico, síntese e secreção de moléculas

e) O panículo adiposo representa a camada de gordura disposta sob a pele do recém-nascido

2) A via de deposição de lípidios no tecido adiposo envolve:

a) Mobilização dos triglicerídios armazenados no fígado e transporte com lipoproteínas até a célula adiposa

b) Transporte de quilomícrons pela corrente linfática, seguida da corrente sanguínea

c) Quebra de quilomícrons e lipoproteínas de transporte pela enzima lipase lipoproteica com liberação de ácidos graxos e glicerol

d) Nenhuma das anteriores

e) Alternativas *a, b , c* são complementares

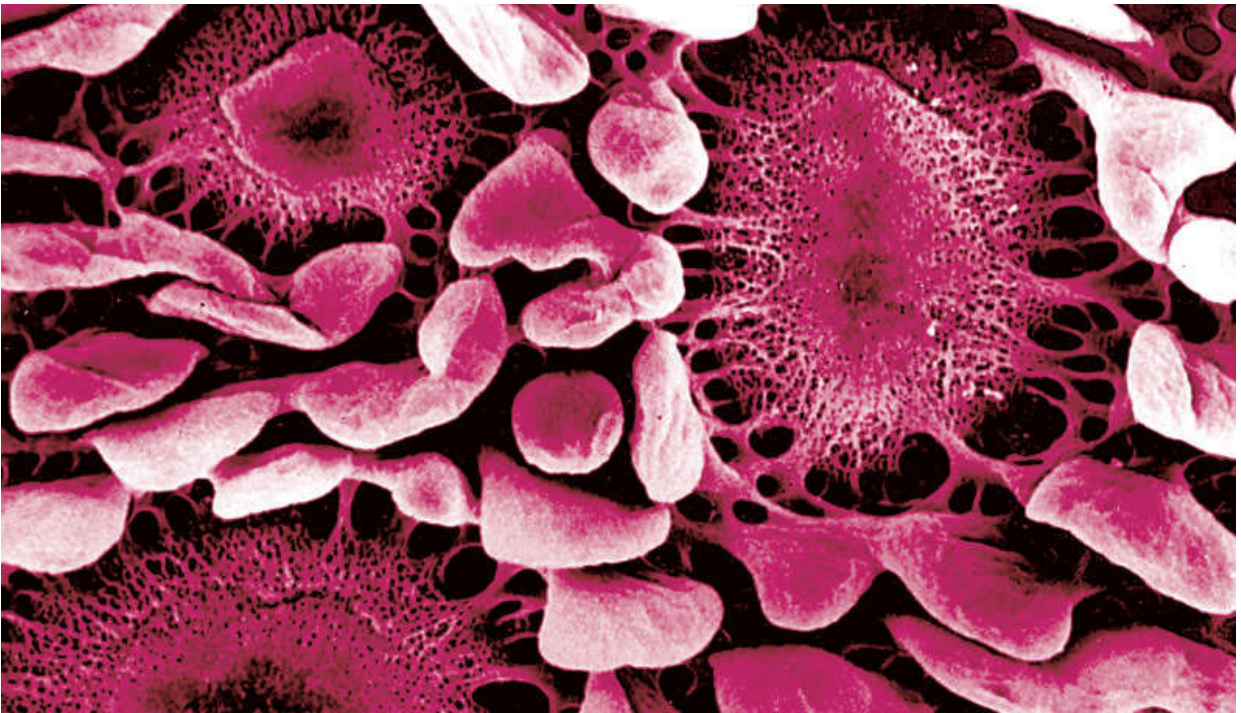
3) A mobilização dos lipídios ocorre:

a) Em resposta à liberação de epinefrina

b) Com ativação de lipase sensível a hormônio no adipócito

c) Igualmente em todos os pontos do organismo

d) Com liberação de ácidos graxos e glicerol, que permanece livre no sangue

e) Com transporte ativo dos ácidos graxos e do glicerol para a corrente sanguínea

4) Assinale as alternativas incorretas:

a) A obesidade ocorre devido ao aumento de depósito de triglicerídios nas células adiposas do indivíduo adulto

b) Na obesidade infantil pode haver aumento do número de adipócitos

c) O tecido adiposo secreta adiponectina e leptina

d) A leptina não está relacionada à obesidade, uma vez que age somente no cérebro

e) Lipomas são tumores malignos de origem no tecido adiposo

5. Os triglicerídios armazenados nos adipócitos:

a) Podem ser absorvidos a partir da alimentação

b) Podem ser derivados do fígado, e constituintes de lipoproteínas de baixo peso molecular

c) Podem ser sintetizados pelos próprios adipócitos a partir do glicogênio

d) Podem ser sintetizados nos adipócitos durante a lipogênese

e) Podem ter como origem as moléculas de acetilcoenzima A, nos adipócitos

7 TECIDO CARTILAGINOSO

INTRODUÇÃO

O tecido cartilaginoso é um tipo especializado de tecido conjuntivo cuja consistência é rígida. Desempenha a função de suporte de tecidos moles, reveste superfícies articulares, absorvendo choques mecânicos, e diminui o atrito, facilitando o deslizamento dos ossos nas articulações. A cartilagem é essencial para a formação e o crescimento dos ossos longos na vida intrauterina e depois do nascimento.

Como os demais tipos de tecido conjuntivo, o cartilaginoso contém células, chamadas condrócitos, e abundante material

extracelular, que constitui a matriz extracelular cartilaginosa (Figura 7.1). Os condrócitos alojam-se em pequenas cavidades da matriz, chamadas lacunas. Uma lacuna pode conter um ou mais condrócitos.

As funções do tecido cartilaginoso dependem principalmente da estrutura da matriz, que é constituída por colágeno ou colágeno e elastina. Além disso, há grande quantidade de macromoléculas de proteoglicanos (proteínas + glicosaminoglicanos), ácido hialurônico e diversas glicoproteínas associadas às fibras de colágeno e elásticas.

As cartilagens (exceto as articulares e a do tipo fibroso) são envolvidas por uma bainha conjuntiva que recebe o nome de pericôndrio, a qual contém nervos e vasos sanguíneos e linfáticos. Essa bainha se continua gradualmente com a cartilagem por sua face interna e com o conjuntivo adjacente pela face externa (ver Figura 7.1).

O tecido cartilaginoso não contém vasos sanguíneos, sendo nutrido pelos capilares do pericôndrio, e é desprovido de vasos linfáticos e de nervos. As cartilagens que revestem a superfície dos ossos nas articulações móveis não têm pericôndrio e recebem nutrientes do líquido sinovial presente nas cavidades articulares. As cartilagens do tipo fibroso também não têm pericôndrio. Em alguns casos, vasos sanguíneos atravessam as cartilagens, nutrindo outros tecidos.

Há três tipos de cartilagens para atender às diversas necessidades funcionais do organismo: cartilagem hialina, que é a mais comum, cuja matriz contém delicadas fibrilas constituídas principalmente de colágeno tipo II; cartilagem elástica, que contém menos fibrilas de colágeno tipo II e abundantes fibras elásticas; e

cartilagem fibrosa ou fibrocartilagem, que apresenta matriz constituída preponderantemente por fibras de colágeno tipo I.

CARTILAGEM HIALINA

É o tipo mais frequentemente encontrado no corpo e, por isso, o mais estudado. A fresco, a cartilagem hialina é branco-azulada e translúcida.

No adulto, a cartilagem hialina é encontrada principalmente na parede das fossas nasais, na traqueia e nos brônquios, na extremidade ventral das costelas e recobrindo as superfícies articulares dos ossos longos (articulações com grande mobilidade). Além disso, esse tipo de cartilagem constitui o primeiro esqueleto do embrião, que posteriormente é substituído por um esqueleto ósseo. Entre a diáfise e a epífise dos ossos longos em crescimento, observa-se o disco epifisário, formado por cartilagem hialina, que é responsável pelo crescimento do osso em extensão durante a vida intrauterina e após o nascimento até o fim do crescimento corporal.

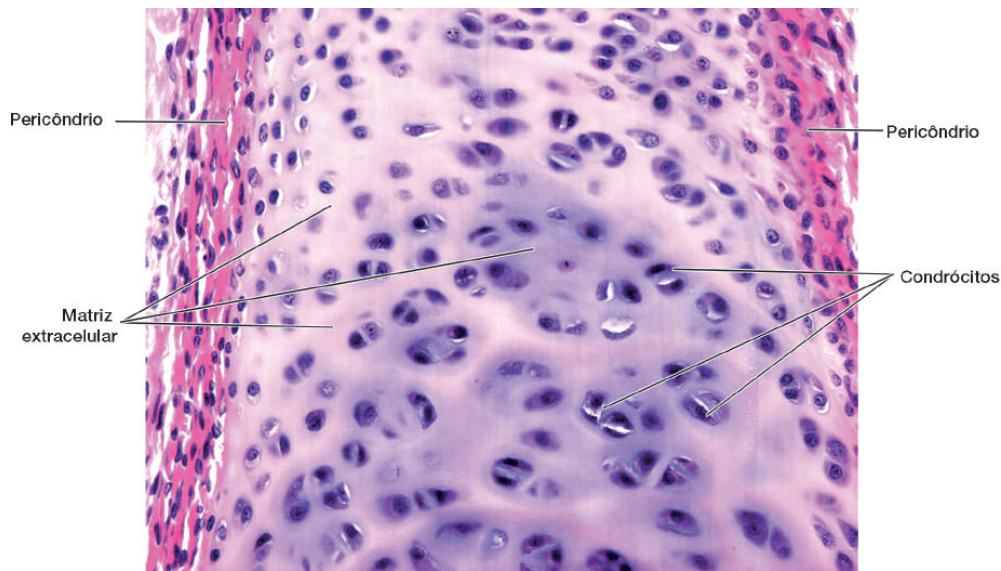



FIGURA 7.1 Cartilagem hialina. Observe que os condrócitos estão envolvidos por uma matriz extracelular basófila azulada. A cartilagem é delimitada externamente pelo pericôndrio (*à esquerda* e *à direita*), estrutura acidófila corada em rosa devido à grande quantidade de colágeno tipo I. (Microscopia óptica. Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

► Matriz cartilaginosa

A cartilagem hialina é formada, em 40% do seu peso seco, por fibrilas de colágeno tipo II associadas a ácido hialurônico e a outros glicosaminoglicanos, proteoglicanos muito hidratados e glicoproteínas. Nos preparados comuns de microscopia óptica, o colágeno não pode ser observado porque está principalmente sob a forma de fibrilas de dimensões submicroscópicas. Além disso, as fibrilas têm índice de refração semelhante ao das macromoléculas que as envolvem. Em preparados rotineiros, a matriz cartilaginosa é basófila (p. ex., se cora em azul pela hematoxilina) devido à existência de radicais sulfato nos seus

glicosaminoglicanos (condroitim-4-sulfato, condroitim-6-sulfato e sulfato de queratina).

Dentre as proteínas, um componente importante da matriz da cartilagem hialina é a glicoproteína estrutural condronectina, uma macromolécula com regiões de ligação para condrócitos, fibrilas colágenas tipo II e glicosaminoglicanos. Assim, a condronectina participa da associação do arcabouço macromolecular da matriz com os condrócitos.

Além do colágeno e de glicoproteínas multiadesivas, uma grande parte da matriz é ocupada por glicosaminoglicanos combinados covalentemente com proteínas, formando proteoglicanos. Cada molécula de proteoglicano consiste em um eixo central proteico ao qual se ligam numerosas moléculas não ramificadas e relativamente curtas de glicosaminoglicanos sulfatados.

As moléculas de proteoglicanos assemelham-se a escovas de limpar tubos de ensaio, em que a proteína (eixo proteico) representa a parte central, e as moléculas de glicosaminoglicanos correspondem aos pelos da escova. No tecido conjuntivo propriamente dito, e especialmente na cartilagem hialina, inúmeros proteoglicanos podem estabelecer ligações não covalentes com uma única molécula de ácido hialurônico (Figura 7.2), produzindo enormes agregados moleculares (medindo até 4 µm) muito importantes para manter a rigidez da matriz cartilaginosa. Esses agregados de proteoglicanos ligam-se às fibrilas colágenas, formando o arcabouço macromolecular da matriz (ver Figura 7.2). Um dos agregados moleculares mais comuns na cartilagem hialina é o agrecan, proteoglicano formado por associação de proteína com condroitim sulfato.

Como o colágeno e a elastina são flexíveis, a consistência firme das cartilagens deve-se, principalmente, a dois motivos: ligações eletrostáticas entre os glicosaminoglicanos sulfatados e o colágeno; e grande quantidade de moléculas de água presas a esses glicosaminoglicanos (água de solvatação), o que confere turgidez à matriz. O alto conteúdo de água de solvatação das moléculas de glicosaminoglicanos atua como um sistema de absorção de choques mecânicos, ou mola biomecânica, de grande importância funcional, principalmente nas cartilagens articulares.

Em torno dos condrócitos existem regiões mais ricas em proteoglicanos e pobres em colágeno, que apresentam basofilia, metacromasia e reação ácido periódico-Schiff (PAS) mais intensas do que o resto da matriz. São chamadas de matriz territorial (Figura 7.3). Em regiões da matriz mais afastadas dos condrócitos, chamadas de matriz interterritorial, a concentração de moléculas é menor e a coloração é menos intensa.

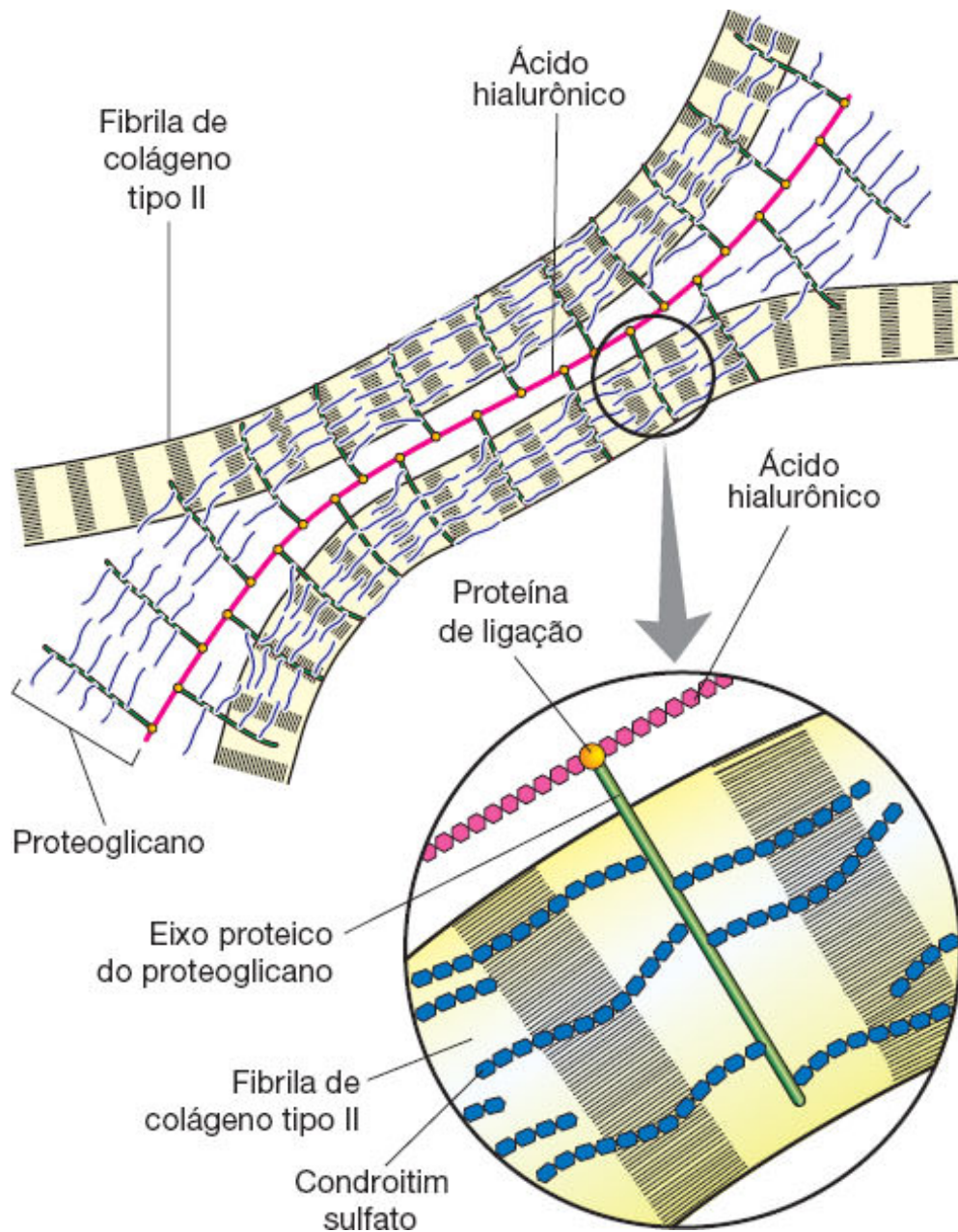



FIGURA 7.2 Organização molecular da matriz da cartilagem hialina. As proteínas de ligação unem, por covalência, a proteína que forma o eixo central dos proteoglicanos às longas moléculas do ácido hialurônico. As cadeias laterais de condroitim sulfato dos glicosaminoglicanos do proteoglicano estabelecem ligações eletrostáticas com as fibrilas colágenas, contribuindo para a rigidez da matriz.

► Pericôndrio

Todas as cartilagens hialinas, exceto as articulares, são envolvidas por uma camada de tecido conjuntivo denso denominado pericôndrio (Figuras 7.4 e 7.5). Além de ser uma fonte de novos condrócitos para o crescimento, o pericôndrio é responsável por nutrição, oxigenação e eliminação dos refugos metabólicos da cartilagem, porque nele estão localizados vasos sanguíneos e linfáticos, inexistentes no interior do tecido cartilaginoso.

O pericôndrio é formado por um tecido conjuntivo que possui muitas fibras de colágeno tipo I e poucas células na sua região mais externa; porém, torna-se gradativamente mais rico em células na região do pericôndrio adjacente à cartilagem. Morfologicamente, as células do pericôndrio são semelhantes aos fibroblastos, mas as situadas próximo à cartilagem podem facilmente multiplicar-se por mitose e originar condrócitos, caracterizando-se funcionalmente como condroblastos.

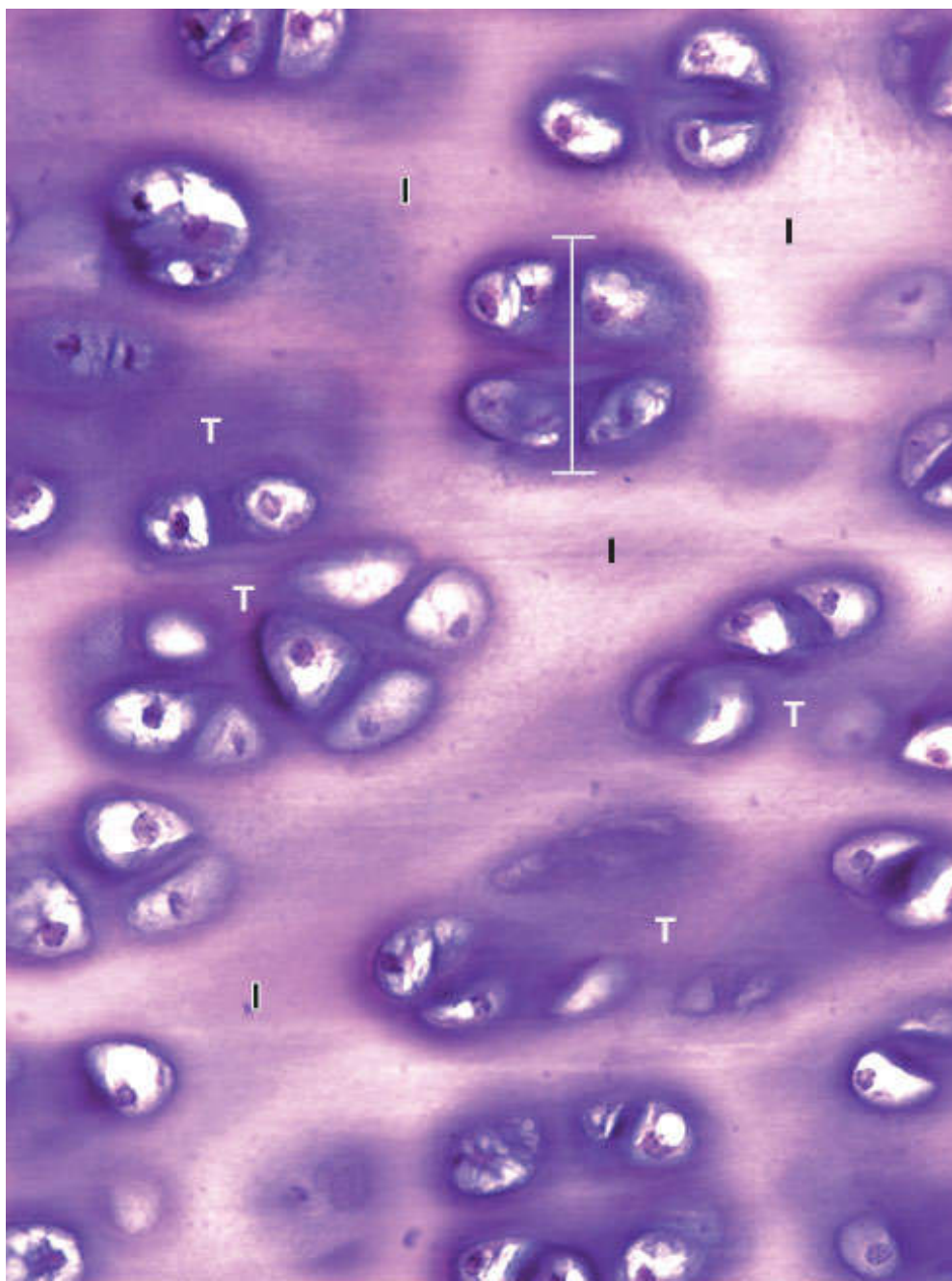



FIGURA 7.3 Organização das células e da matriz na cartilagem hialina. Muitos condrócitos formam grupos isógenos derivados da divisão de um condrócito. Um grupo isógeno está indicado por uma barra vertical. Na matriz extracelular, observam-se regiões mais coradas em torno dos condrócitos – matriz territorial (T) – e regiões menos coradas afastadas dos condrócitos – matriz interterritorial (I). (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

► Condrócitos

Na periferia da cartilagem hialina, os condrócitos apresentam forma alongada, com o eixo maior paralelo à superfície. Mais internamente, são arredondados e frequentemente aparecem em grupos de até oito células, chamados grupos isógenos (ver Figura 7.3), porque suas células são pequenos clones originados por divisão de um único condroblasto.

As células e a matriz cartilaginosa sofrem retração durante o processo histológico, o que explica a forma estrelada dos condrócitos e seu afastamento da parede da lacuna em que se situam. Nos tecidos vivos e nos cortes cuidadosamente preparados, os condrócitos ocupam totalmente as lacunas (Figura 7.6). Sua superfície parece ser regular ao microscópio óptico; entretanto, o microscópio eletrônico mostra reentrâncias e saliências maiores e mais frequentes nos condrócitos jovens. Essa disposição aumenta sua superfície, facilitando as trocas com o meio extracelular, o que é importante para a nutrição dessas células, tão afastadas da corrente sanguínea.

Os condrócitos são também células secretoras de colágeno, principalmente do tipo II, proteoglicanos e glicoproteínas, como a condronectina.

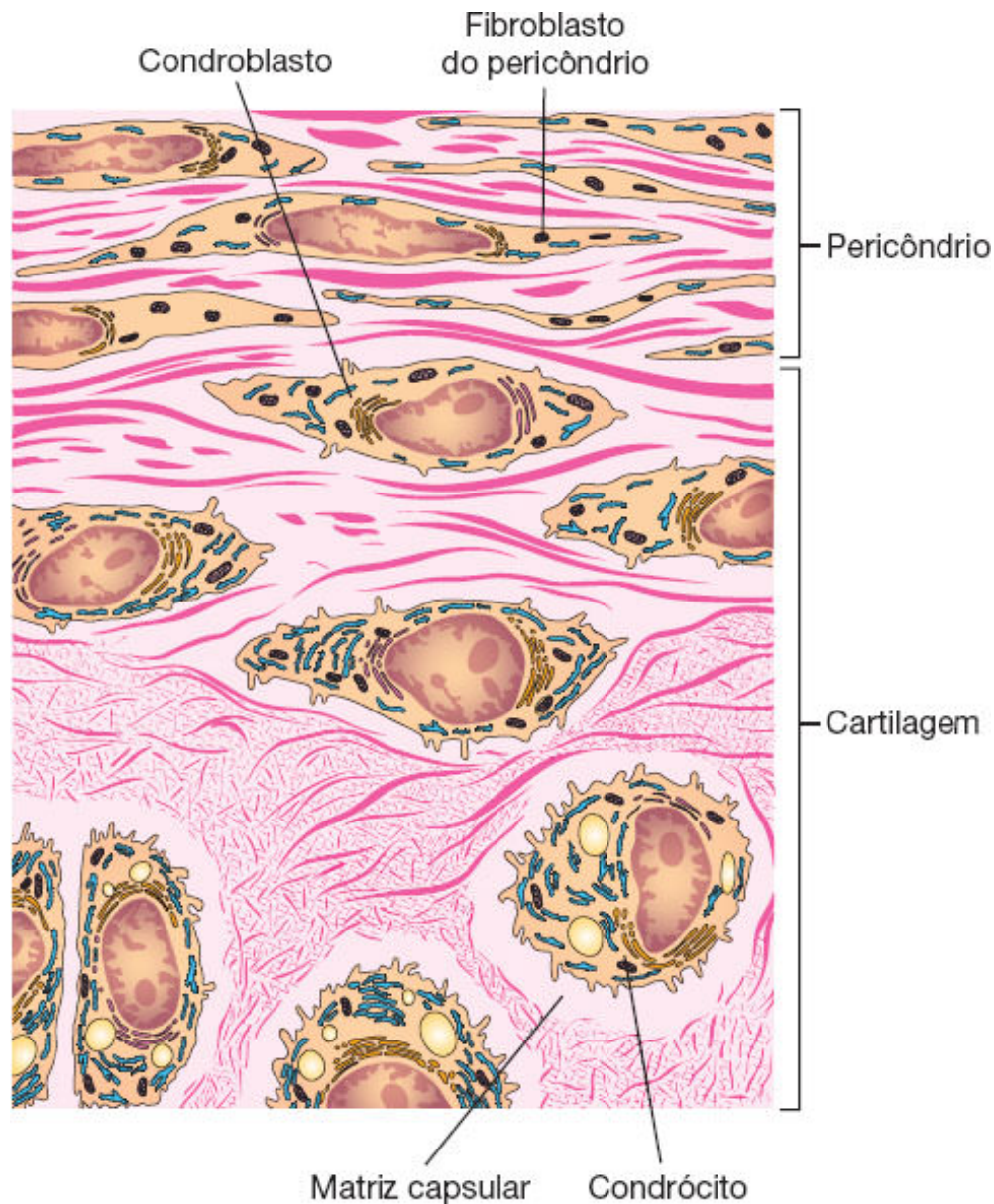



FIGURA 7.4 Transição entre o pericôndrio e a cartilagem hialina. As células alongadas do pericôndrio, à medida que se diferenciam em condrócitos, tornam-se globosas, e sua superfície, irregular. A matriz da cartilagem contém fibrilas colágenas muito finas de colágeno tipo II, exceto em volta dos condrócitos, onde a matriz consiste principalmente em proteoglicanos; essa região na periferia dos condrócitos é chamada de matriz capsular. As células do pericôndrio gradualmente se diferenciam em condrócitos.

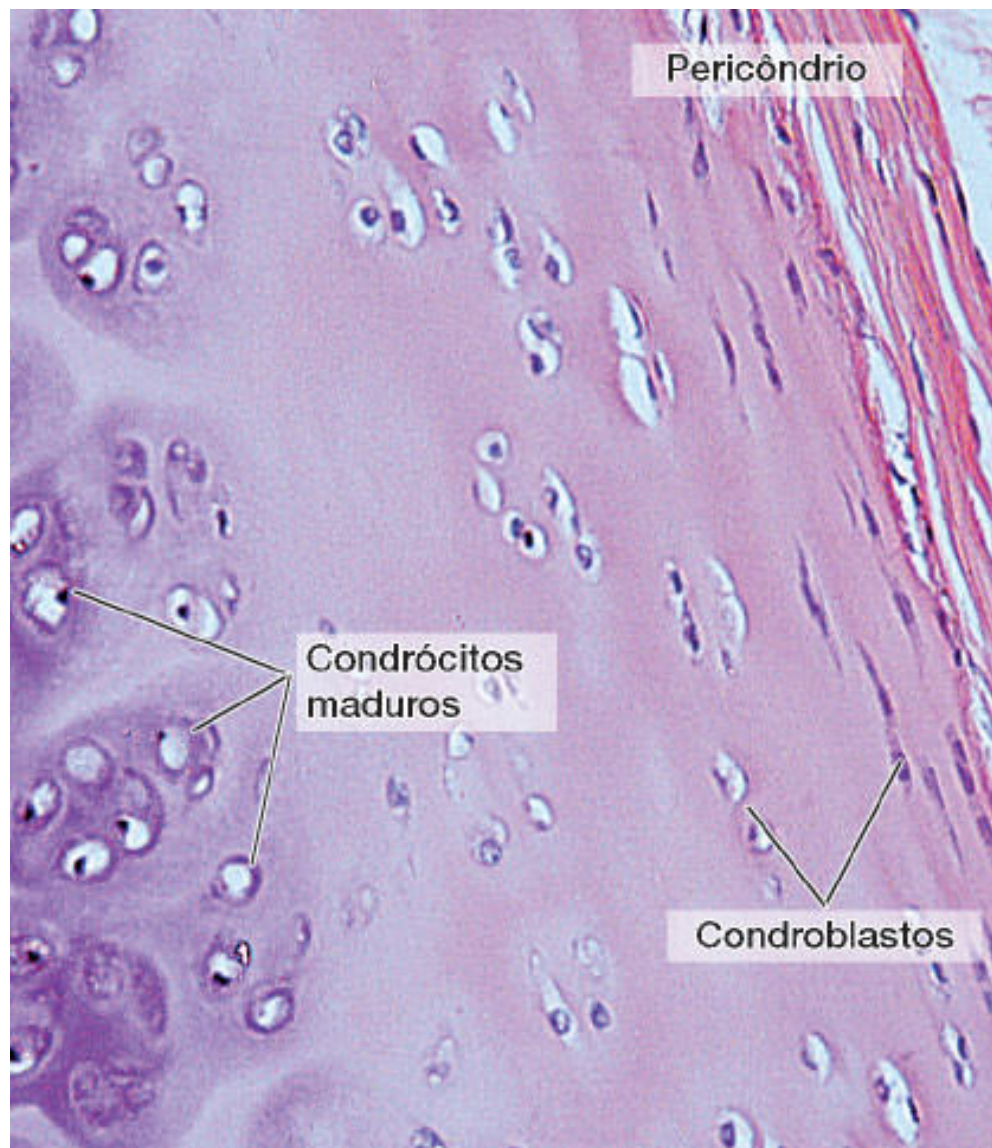



FIGURA 7.5 Periferia de uma peça de cartilagem hialina observando-se periósteo, condroblastos e condrócitos isolados ou formando grupos isógenos. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

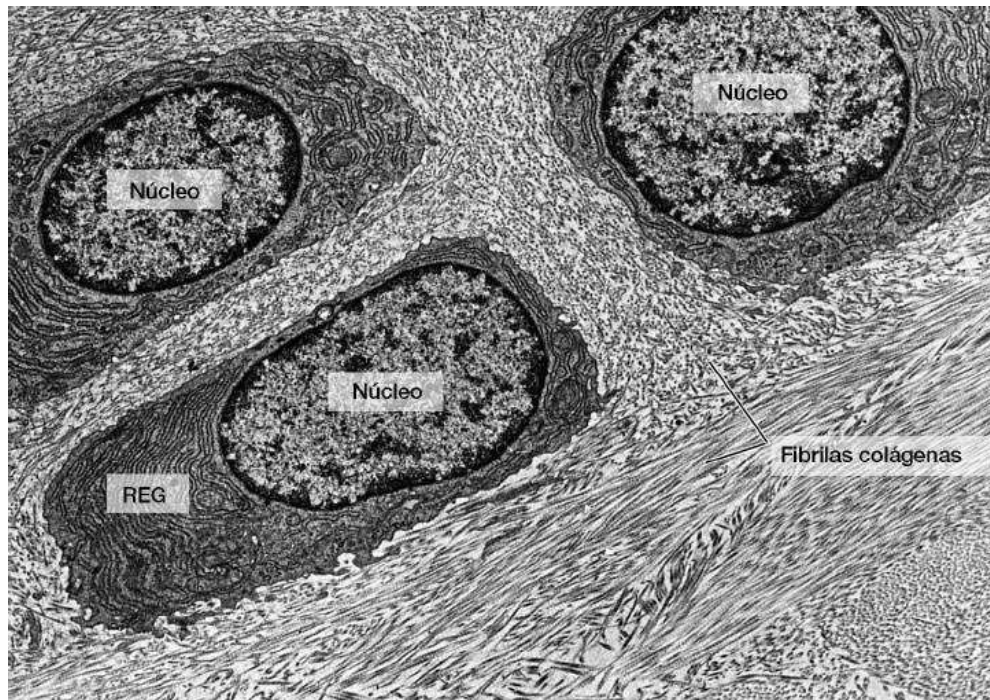



FIGURA 7.6 Micrografia eletrônica de corte da cartilagem fibrosa de um animal jovem, mostrando três condrócitos em suas lacunas. Note a abundância de retículo endoplasmático granuloso (REG) no citoplasma dos condrócitos. Essas células estão sintetizando as moléculas da matriz, onde existe grande quantidade de fibrilas colágenas. (Microscopia eletrônica de transmissão. 3.750×.)

Uma vez que as cartilagens são desprovidas de capilares sanguíneos, a oxigenação dos condrócitos é deficiente, fazendo com que essas células vivam sob baixas tensões de oxigênio. A cartilagem hialina degrada a glicose principalmente por mecanismo anaeróbio, com formação de ácido láctico como produto final. Os nutrientes transportados pelo sangue chegam pelo pericôndrio, atravessam a matriz da cartilagem por difusão e alcançam os condrócitos mais internos. Os mecanismos dessa movimentação de moléculas são principalmente a difusão através

da água de solvatação das macromoléculas e o bombeamento promovido pelas forças de compressão e descompressão exercidas sobre as cartilagens. A falta de capilares sanguíneos limita a espessura máxima das peças cartilaginosas.

PARA SABER MAIS

Atividade funcional dos condrócitos

O funcionamento dos condrócitos depende de um balanço hormonal adequado. A síntese de proteoglicanos é acelerada por tiroxina e testosterona, e diminuída por cortisona, hidrocortisona e estradiol. O hormônio do crescimento, produzido pela hipófise, promove a síntese de somatomedina C pelo fígado, a qual aumenta a capacidade sintética e a multiplicação dos condroblastos, estimulando o crescimento das cartilagens.

▶ Histogênese

No embrião, os esboços das cartilagens surgem no mesênquima (Figura 7.7). A primeira modificação observada durante a histogênese da cartilagem consiste no arredondamento das células mesenquimatosas, que retraem seus prolongamentos e, multiplicando-se rapidamente, formam aglomerados. As células assim formadas têm citoplasma muito basófilo e recebem o nome de condroblastos. Em seguida, inicia-se a síntese da matriz extracelular, que afasta os condroblastos uns dos outros. A diferenciação das cartilagens ocorre do centro para a periferia, de modo que as células mais centrais já apresentam as

características de condrócitos, enquanto as mais periféricas ainda são condroblastos típicos. O mesênquima da superfície de cada peça de cartilagem forma o pericôndrio.

► Crescimento

O crescimento da cartilagem ocorre por dois processos: intersticial, por divisão mitótica dos condrócitos preexistentes; e aposicional, a partir das células do pericôndrio. Nos dois casos, os novos condrócitos formados logo produzem fibrilas colágenas, proteoglicanos e glicoproteínas, de modo que o crescimento real é muito maior do que o produzido pelo aumento do número de células. O crescimento intersticial é menos importante e quase só ocorre nas primeiras fases da vida da cartilagem. À medida que a matriz se torna cada vez mais rígida, o crescimento intersticial deixa de ser viável, e a cartilagem passa a crescer somente por aposição. Por esse mecanismo, células da parte profunda do pericôndrio multiplicam-se e diferenciam-se em condrócitos, que são adicionados à cartilagem. A região superficial das cartilagens em crescimento mostra transições entre as células do pericôndrio e os condrócitos (ver Figuras 7.4 e 7.5).

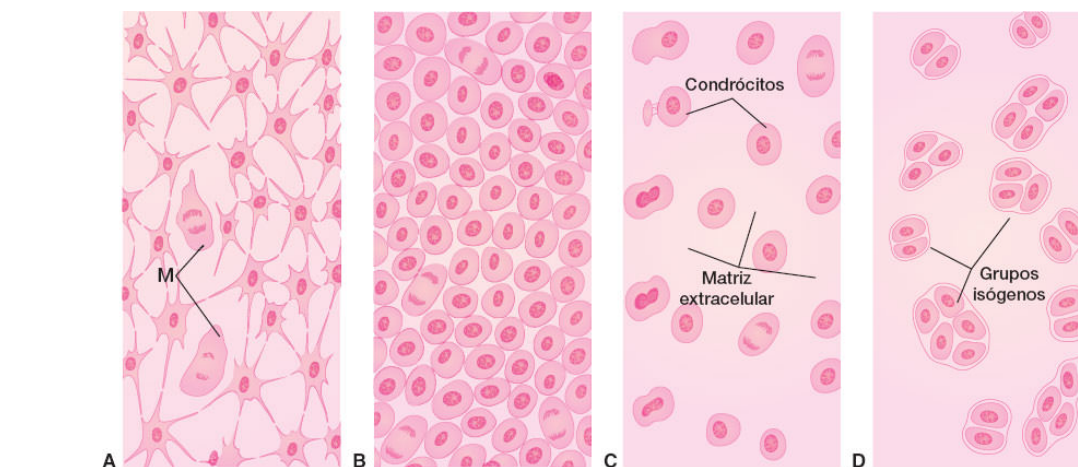



FIGURA 7.7 Histogênese da cartilagem hialina. No mesênquima (**A**), após a divisão mitótica (M) das células mesenquimatosas, forma-se um tecido muito celularizado (**B**). Em seguida, pela secreção da matriz extracelular, os condroblastos se afastam (**C**). Finalmente, a multiplicação mitótica dessas células dá origem aos grupos isógenos de condrócitos (**D**).

HISTOLOGIA APLICADA

Alterações degenerativas

Em comparação com os outros tecidos, a cartilagem hialina é sujeita, com relativa frequência, a processos degenerativos. O mais comum é a calcificação da matriz, que consiste na deposição de fosfato de cálcio sob a forma de cristais de hidroxiapatita, precedida por aumento de volume e morte das células.

As cartilagens não se regeneram bem

A cartilagem que sofre lesão regenera-se com dificuldade e, frequentemente, de modo incompleto, salvo em crianças de pouca idade. No adulto, a regeneração ocorre pela atividade do pericôndrio. Quando há lesão de uma cartilagem, células derivadas do pericôndrio invadem a área destruída e dão origem a tecido cartilaginoso que repara a lesão. Quando a área destruída é extensa, ou mesmo, algumas vezes, pequena, o pericôndrio forma uma cicatriz de tecido conjuntivo denso, em vez de formar novo tecido cartilaginoso.

CARTILAGEM ELÁSTICA

A cartilagem elástica é encontrada no pavilhão auditivo, no conduto auditivo externo, na tuba auditiva, na epiglote e na cartilagem cuneiforme da laringe.

Basicamente, é semelhante à cartilagem hialina, mas inclui, além das fibrilas de colágeno (principalmente do tipo II), uma abundante rede de fibras elásticas (Figura 7.8) contínuas com as do pericôndrio. A elastina confere a esse tipo de cartilagem uma cor amarelada quando examinada a fresco. As fibras de elastina podem ser demonstradas por seus corantes usuais, como a orceína; porém, são de difícil visualização em cortes corados por corantes rotineiros, como a hematoxilina-eosina.

Assim como a cartilagem hialina, a elástica apresenta pericôndrio e cresce principalmente por aposição. Contudo, ela é menos sujeita a processos degenerativos patológicos do que a hialina.

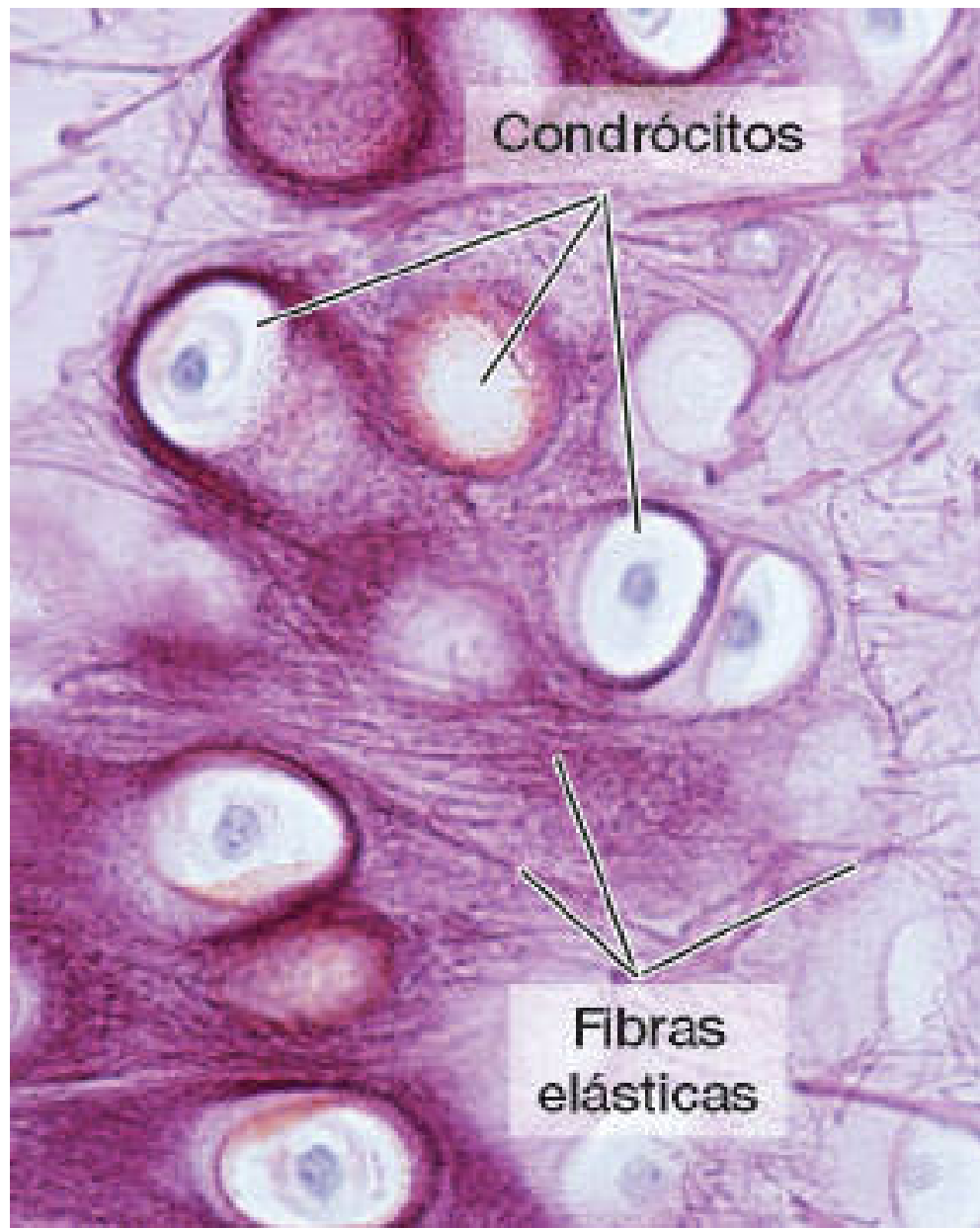



FIGURA 7.8 Cartilagem elástica observada após coloração especial para fibras elásticas. Há grande quantidade de fibras elásticas na matriz extracelular. O citoplasma dos condrócitos está fracamente corado, mas alguns núcleos podem ser observados. (Microscopia óptica. Resorcina. Grande aumento.)

CARTILAGEM FIBROSA

A cartilagem fibrosa ou fibrocartilagem é um tecido com características intermediárias entre o tecido conjuntivo denso modelado e a cartilagem hialina. É encontrada nos discos intervertebrais, nos pontos em que alguns tendões e ligamentos se inserem nos ossos, e na sínfise pubiana. A fibrocartilagem está sempre associada a tecido conjuntivo denso, e os limites entre os dois são imprecisos.

Com muita frequência, os condrócitos formam fileiras alongadas entre as espessas fibras colágenas (Figura 7.9).

FIGURA 7.9 Fibrocartilagem. Neste tipo de cartilagem há grande quantidade de colágeno tipo I; por essa razão, sua matriz extracelular é acidófila. Os condrócitos frequentemente se organizam em fileiras separadas por espessas fibras colágenas. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

A matriz da fibrocartilagem é acidófila por conter grande quantidade de fibras colágenas formadas por colágeno tipo I, além de colágeno tipo II. Sob esse aspecto, é bastante diferente da matriz basófila da cartilagem hialina. A substância fundamental (ácido hialurônico, proteoglicanos e glicoproteínas) é escassa e limitada à proximidade das lacunas que contêm os condrócitos, região em que forma cápsulas basófilas, metacromáticas e PAS-positivas. Na cartilagem fibrosa, as numerosas fibras colágenas de colágeno tipo I constituem feixes que seguem uma orientação aparentemente irregular entre os condrócitos ou um arranjo paralelo ao longo dos condrócitos situados em fileiras entre as fibras (ver Figura 7.9). Na fibrocartilagem não existe pericôndrio.

DISCOS INTERVERTEBRAIS

Localizado entre os corpos das vértebras e unido a elas por ligamentos, cada disco intervertebral é formado por dois componentes: o anel fibroso e o núcleo pulposo, que é uma parte central derivada da notocorda do embrião.

O anel fibroso contém uma porção periférica de tecido conjuntivo denso; porém, em sua maior extensão, é constituído por fibrocartilagem, cujos feixes colágenos formam camadas concêntricas.

Na parte central do anel fibroso, existe um tecido formado por células arredondadas, dispersas em um líquido viscoso rico em ácido hialurônico e contendo pequena quantidade de colágeno tipo II. Esse tecido constitui o núcleo pulposo. No jovem, o núcleo pulposo é relativamente maior, sendo gradual e parcialmente substituído por fibrocartilagem com o avançar da idade.

Os discos intervertebrais funcionam como coxins lubrificados que previnem o desgaste do osso das vértebras durante os movimentos da coluna espinal. O núcleo pulposo, rico em ácido hialurônico, é muito hidratado e absorve as pressões como se fosse uma almofada, protegendo as vértebras contra impactos.

HISTOLOGIA APLICADA

Hérnia do disco intervertebral

A ruptura do anel fibroso, mais frequente na sua parte posterior, na qual os feixes colágenos são menos densos, resulta na expulsão do núcleo pulposo e no achatamento concomitante do disco. Frequentemente, este se desloca de sua posição normal entre os corpos vertebrais. Quando o disco se movimenta na direção da medula espinal, pode comprimir nervos, provocando fortes dores e distúrbios neurológicos. Na maioria dos casos, a dor se estende pela parte inferior da região lombar.

BIBLIOGRAFIA

Aspberg A. The different roles of aggrecan interaction domains. J Histochem Cytochem. 2012; 60:987-96.

Chakrabarti B, Park JW. Glycosaminoglycans: structure and interaction. CRC Crit Rev Biochem. 1980; 8:225-313.

Gao Y, Liu S, Huang J et al. The ECM-cell interaction of cartilage extracellular matrix on chondrocytes. Biomed Res Int. 2014; 2014:648459.

Gibson BG, Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11:86.

Hall BK (Ed.). Cartilage: structure, function, and biochemistry. v. 1. New York: Academic Press; 1983.

Junqueira LC, Bignolas G, Mourão PA et al. Quantitation of collagen – proteoglycan interaction in tissue sections. Connect Tissue Res. 1980; 7:91-6.

Perka C, Spitzer RS, Lindenhayn K et al. Matrix-mixed culture: new methodology for chondrocyte culture and preparation of cartilage transplants. J Biomed Mater Res. 2000; 49:305-11.

Stockwell RA. Biology of cartilage cells. Cambridge: Cambridge University Press; 1979.

Zambrano NZ, Montes GS, Shigihara KM et al. Collagen arrangement in cartilages. Acta Anat (Basel). 1982; 113:26-38.

Questões múltipla escolha

1) Sobre a cartilagem, pode-se dizer que:

a) Existe um único tipo, a cartilagem hialina

b) É uma forma especial de tecido conjuntivo no qual a composição da matriz determina sua função

c) As células são denominadas condrócitos, e formam estruturas circulares ao redor de lacunas

d) Não há vascularização, por isso as peças são pequenas e geralmente envolvidas pelo pericôndrio (tecido conjuntivo)

e) Tem função de suporte, faz parte das superfícies articulares e serve como molde para o crescimento ósseo

2) Quais alternativas são complementares?

a) A matriz da cartilagem hialina contém colágeno tipo II associado a ácido hialurônico, proteoglicanos e glicoproteínas

b) Os glicosaminoglicanos sulfatados, como o sulfato de condroitina, atraem moléculas de água permitindo a absorção de impactos

c) Os condrócitos formam grupos isógenos, que representam um clone de um único condroblasto

d) O pericôndrio, tecido conjuntivo, envolve a cartilagem hialina e é responsável pela nutrição

e) A condronectina é uma glicoproteína que se liga ao colágeno tipo II e aos glicosaminoglicanos

3) Aponte as alternativas incorretas:

a) Durante a formação da cartilagem, as células mesenquimatosas retraem seus prolongamentos e entram em proliferação, formando os primeiros grupos de condroblastos

b) A síntese de matriz antecede a proliferação celular, porque permite a criação de espaços para multiplicação dos condroblastos

c) A cartilagem cresce por aposição, a partir da proliferação e diferenciação de células do pericôndrio, e por divisão dos próprios condrócitos (crescimento intersticial)

d) O crescimento intersticial é constante

e) Após uma lesão grave a cartilagem pode ser “invadida” pelo tecido conjuntivo do pericôndrio

4) Indique a alternativa na qual a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) A cartilagem hialina tem função de absorção de choque mecânico, porque contém muitas fibras elásticas

b) A cartilagem hialina não é importante para o crescimento ósseo, porque nunca pode ser substituída

c) A cartilagem hialina absorve impactos, porque os glicosaminoglicanos presentes na matriz são muito hidratados

d) A cartilagem elástica não tem crescimento aposicional, porque não tem pericôndrio

e) A cartilagem fibrosa está sempre associada ao tecido conjuntivo denso, porque ambos formam uma estrutura para absorção de choques

5) Na matriz cartilaginosa:

a) Encontram-se proteoglicanos associados formando pequenos agregados moleculares

b) Encontram-se proteoglicanos associados por ligações não covalentes com uma molécula de ácido hialurônico, formando grandes agregados moleculares

c) Os pequenos agregados moleculares repelem a água e permitem o espaçamento entre os condroblastos

d) Encontra-se o agrecan, um dos grandes agregados moleculares

e) Os grandes agregados atraem água, o que confere turgidez

8 TECIDO ÓSSEO

INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é o componente principal do esqueleto, serve de suporte para os tecidos moles e protege órgãos vitais, como os contidos nas caixas craniana e torácica, bem como no canal raquidiano. Ele também aloja e protege a medula óssea, formadora das células do sangue; proporciona apoio aos músculos

esqueléticos, transformando suas contrações em movimentos úteis; e constitui um sistema de alavancas que amplia as forças originadas na contração muscular.

Além dessas funções, os ossos funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os e liberando-os de maneira controlada para manter constante a sua concentração nos líquidos corporais. São capazes ainda de absorver toxinas e metais pesados, minimizando, assim, seus efeitos adversos em outros tecidos.

O tecido ósseo é um tipo especializado de tecido conjuntivo, formado por células e por material extracelular calcificado, a matriz óssea (Figuras 8.1 a 8.3).

As células do tecido ósseo pertencem a duas linhagens diferentes: (1) as células da linhagem osteoblástica, formadas pelos osteoblastos e osteócitos, são derivadas de células osteoprogenitoras de origem mesenquimal; (2) as células da linhagem osteoclástica são os osteoclastos, originados de monócitos produzidos na medula hematopoética.

Os osteócitos são responsáveis por manter a matriz extracelular e situam-se no interior de peças ósseas (ver Figuras 8.1 a 8.3). Os osteócitos ocupam pequenos espaços da matriz, denominados lacunas. Os osteoblastos sintetizam a parte orgânica da matriz e localizam-se sempre na superfície de peças ósseas. Os osteoclastos são células gigantes, móveis e multinucleadas que reabsorvem o tecido ósseo, participando dos processos de remodelação dos ossos. Todos os ossos são revestidos, em suas superfícies externas e internas, por membranas conjuntivas denominadas, respectivamente, periósteo e endósteo.

A matriz mineralizada torna o tecido ósseo difícil de ser cortado no micrótomo. Por isso, técnicas especiais são utilizadas para seu

estudo. Uma das mais empregadas não preserva as células, mas possibilita uma observação minuciosa da matriz com suas lacunas e seus canalículos ósseos. A técnica consiste na obtenção de fatias muito finas de tecido ósseo, preparadas por desgaste (Figura 8.4).

Outra técnica muito utilizada por possibilitar o estudo das células baseia-se na descalcificação do tecido ósseo após sua fixação em um fixador histológico comum. Em seguida, o fragmento ósseo é submetido à técnica histológica rotineira e corado (ver Figuras 8.2 e 8.3). A remoção da parte mineral da matriz é realizada em solução ácida diluída (p. ex., ácido nítrico a 5%) ou em solução que contenha uma substância quelante para cálcio, como o sal sódico do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

CÉLULAS DO TECIDO ÓSSEO

► Osteócitos

Os osteócitos são células achatadas encontradas no interior da matriz óssea e ocupam espaços denominados lacunas (ver Figuras 8.1 a 8.3). Cada lacuna contém apenas um osteócito.

Das lacunas partem vários canalículos que contêm prolongamentos dos osteócitos (ver Figura 8.4), os quais fazem contato com prolongamentos de osteócitos adjacentes por meio de junções comunicantes, por onde podem passar pequenas moléculas e íons de um osteócito para o outro. Não existe difusão de substâncias através da matriz calcificada do osso, pois esta é impermeável. Por esse motivo, a nutrição dos osteócitos depende dos canalículos que existem na matriz, em cujo interior circulam substâncias que possibilitam as trocas de moléculas, íons e gases entre os capilares sanguíneos e os osteócitos.

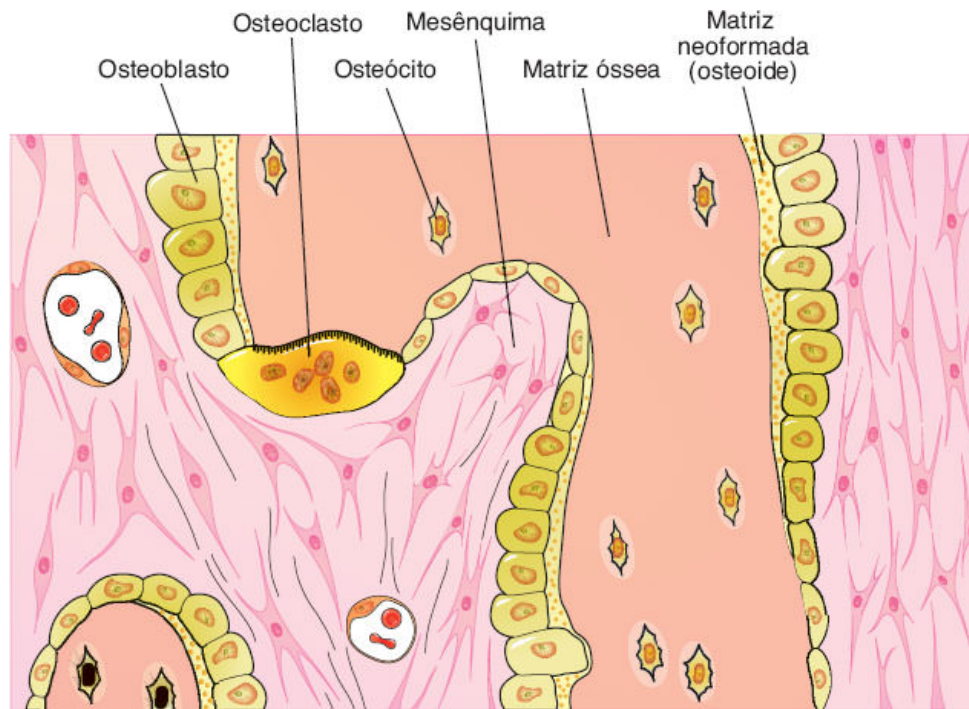



FIGURA 8.1 Esquema de pequena trabécula óssea apresentando os principais componentes do tecido ósseo: osteócitos no interior do osso envolvido por matriz óssea; osteoblastos na superfície óssea, dispostos como se fossem um epitélio, com células cúbicas ou achatadas; osteoclasto, célula grande e multinucleada situada na superfície do osso. Essa trabécula está envolvida por tecido mesenquimal.

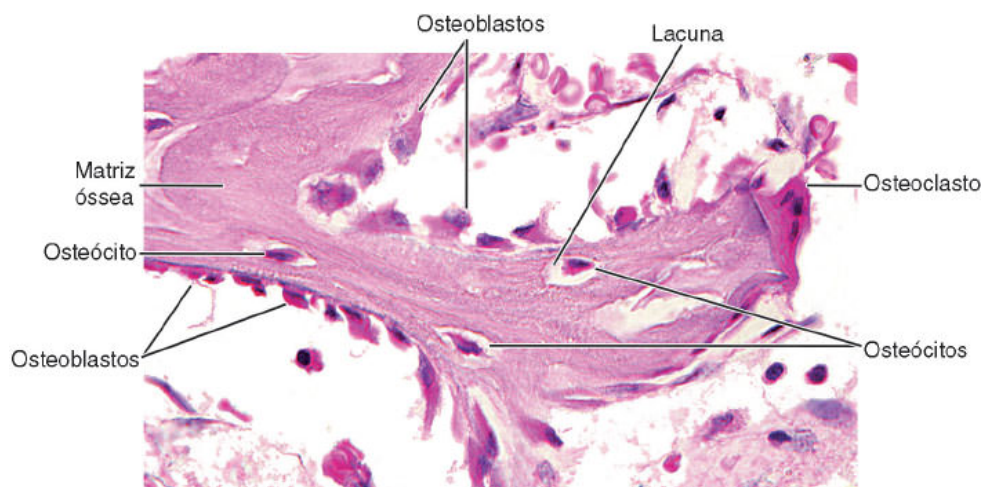



FIGURA 8.2 Componentes do tecido ósseo. A figura mostra uma trabécula óssea formada por matriz óssea acidófila (corada em *rosa*), no interior da qual estão osteócitos situados em cavidades da matriz, chamadas lacunas. A superfície das trabéculas é recoberta por osteoblastos cúbicos ou achatados e por um osteoclasto no qual se observam dois ou três núcleos. (Microscopia óptica. Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.)

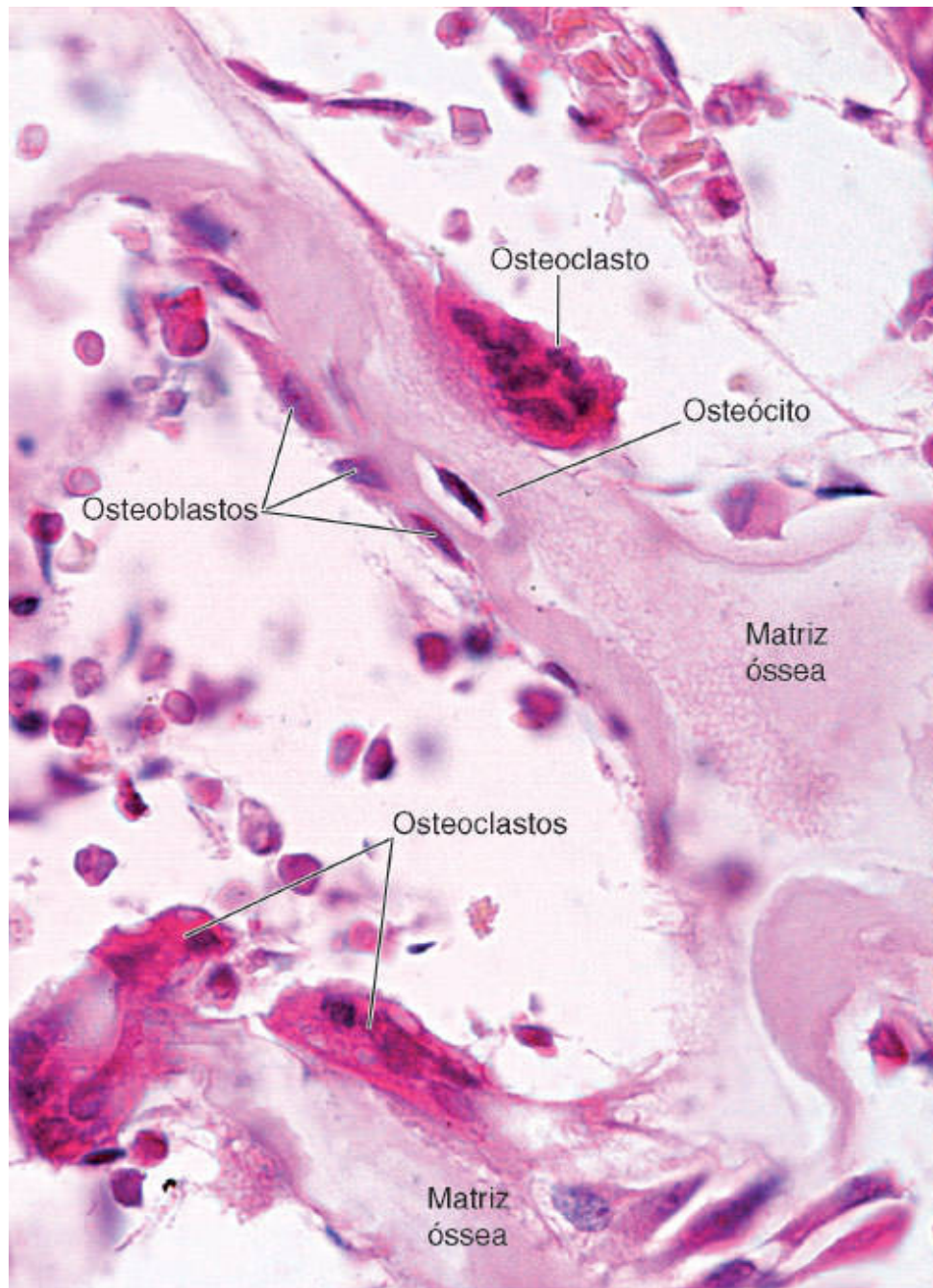



FIGURA 8.3 Componentes do tecido ósseo. Na imagem destacam-se três osteoclastos situados na superfície da matriz óssea. São células grandes, multinucleadas, com citoplasma intensamente acidófilo. Osteócitos estão presentes no interior da matriz, e osteoblastos, em sua superfície. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

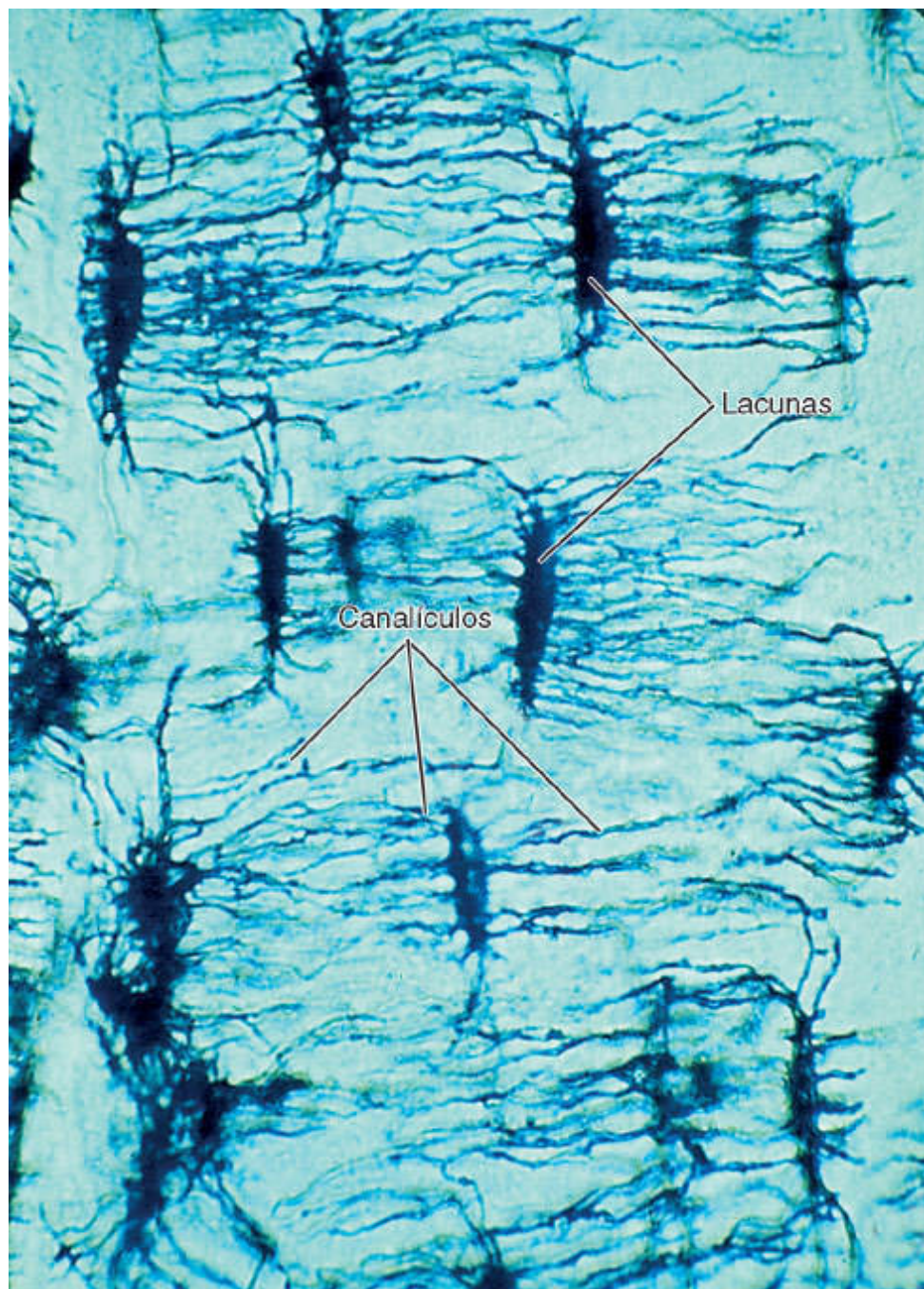



FIGURA 8.4 Fatia de tecido ósseo seco e desgastado até se tornar muito delgada. Não se observam as células, somente as lacunas e os canalículos cheios de ar, que refratam a luz e aparecem escuros. Os canalículos de células adjacentes comunicam-se e constituem a via de intercâmbio de moléculas entre os osteócitos e o sangue dos capilares sanguíneos. (Microscopia óptica. Método de desgaste. Pequeno aumento.)

A observação de osteócitos por microscopia eletrônica de transmissão mostra que essas células exibem pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso, complexo de Golgi pouco desenvolvido e núcleo com cromatina condensada (Figura 8.5). Embora essas características ultraestruturais indiquem pequena atividade sintética, os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz óssea. Sua morte é seguida por reabsorção da matriz ao seu redor.

► Osteoblastos

Dispõem-se sempre nas superfícies ósseas, lado a lado, em um arranjo que lembra um epitélio simples. Quando em intensa atividade sintética, os osteoblastos são cuboides, com citoplasma muito basófilo. Em contrapartida, em estado pouco ativo, tornam-se achatados, e a sua basofilia citoplasmática é pouco intensa.

Os osteoblastos são as células que sintetizam a parte orgânica da matriz óssea (colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas) e fatores que influenciam a função de outras células ósseas. Eles são capazes de concentrar fosfato de cálcio, participando da mineralização da matriz.

Após sintetizar matriz extracelular, o osteoblasto é aprisionado pela matriz orgânica recém-sintetizada e passa a ser chamado de osteócito. A matriz, então, deposita-se ao redor do corpo da célula e de seus prolongamentos e passa por deposição de cálcio, formando as lacunas que contêm os osteócitos e os canalículos – túneis compostos pelos prolongamentos celulares dos osteócitos. Os osteoblastos em fase de síntese mostram as características ultraestruturais das células produtoras de proteínas. A matriz óssea

recém-formada, adjacente aos osteoblastos ativos e ainda não calcificada, recebe o nome de osteoide.

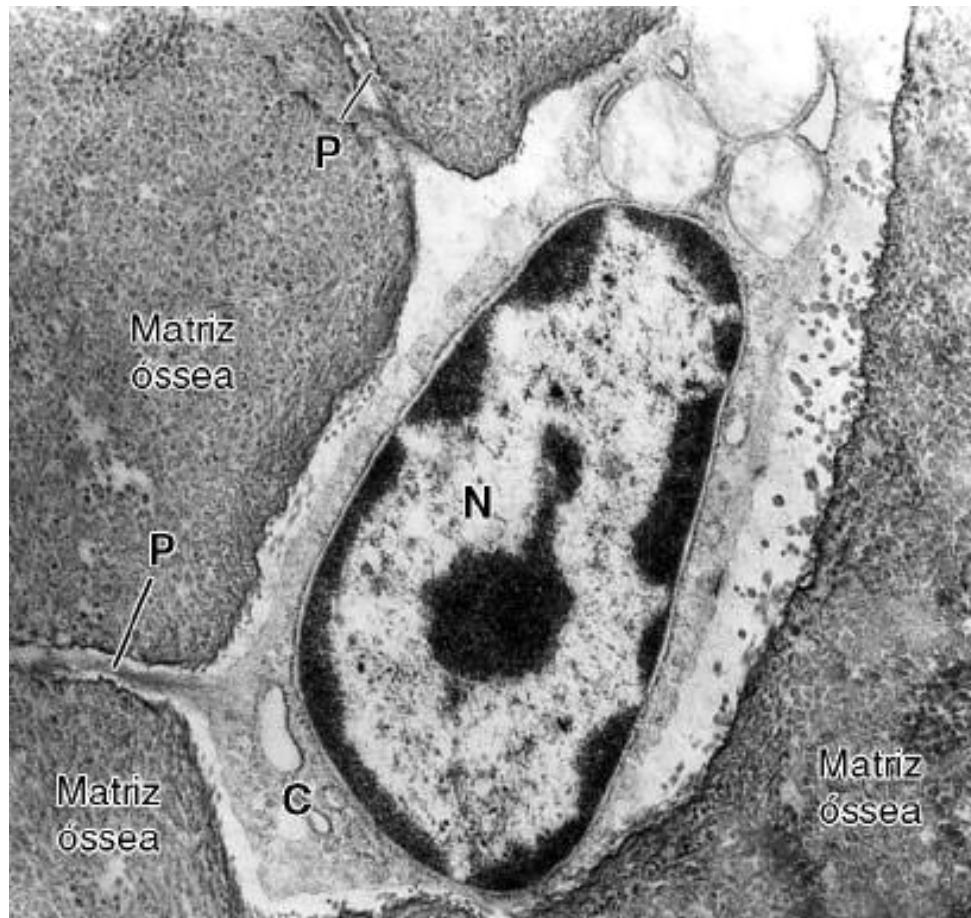



FIGURA 8.5 Tecido ósseo observado ao microscópio eletrônico, mostrando um osteócito com seus prolongamentos (P) circundados por matriz óssea. A pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso indica que se trata de uma célula com reduzida atividade de síntese proteica. C: citoplasma; N: núcleo. (Microscopia eletrônica de transmissão. Médio aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

A tetraciclina deposita-se com grande afinidade sobre a matriz óssea recém-formada. Esse antibiótico é fluorescente, o que possibilita a realização de uma técnica para avaliar a velocidade de formação óssea, um parâmetro importante para o estudo do crescimento ósseo e para o diagnóstico de determinadas doenças ósseas. O método consiste em duas injeções de tetraciclina com intervalo de 5 dias. Em seguida, é feita uma biopsia óssea, e os cortes são examinados ao microscópio de fluorescência. A distância entre as duas faixas fluorescentes é proporcional à velocidade de aposição (crescimento) óssea. Esse procedimento de biopsia tem utilidade no diagnóstico de certas doenças, como a osteomalacia, na qual a mineralização está prejudicada, e a osteíte fibrosa cística, quando ocorre aumento na atividade dos osteoclastos, resultando em maior remoção de matriz óssea.

► Osteoclastos

Os osteoclastos convivem com os osteoblastos e osteócitos, mas pertencem a uma linhagem celular bastante diferente. São derivados de monócitos que, no interior do tecido ósseo, fundem-se para formar os osteoclastos multinucleados.

São células móveis, de tamanho muito grande e multinucleadas, responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo (ver Figuras 8.2 e 8.3). Têm citoplasma de aspecto granuloso (algumas vezes contendo vacúolos), fracamente basófilo nos osteoclastos jovens e muito acidófilo nos maduros.

Os osteoclastos situam-se na superfície do tecido ósseo ou em túneis no interior das peças ósseas. Nas áreas de reabsorção de tecido ósseo, os osteoclastos são encontrados frequentemente ocupando pequenas depressões da matriz escavadas pela atividade dessas células e conhecidas como lacunas de Howship.

Atividade funcional dos osteoclastos

A superfície ativa dos osteoclastos está voltada para a superfície óssea. Ela apresenta inúmeros prolongamentos irregulares com formato de folhas ou pregas que se ramificam (Figura 8.6). Em torno dessa área com prolongamentos há uma região de citoplasma, a zona clara, que é pobre em organelas, mas contém muitos filamentos de actina. A zona clara é um local de adesão do osteoclasto à matriz óssea e cria um microambiente fechado entre a superfície ativa da célula e a superfície óssea, no qual ocorre a reabsorção. Os osteoclastos secretam ácido para o interior desse microambiente sob a forma de íons de hidrogênio (H^+), além de colagenase e outras hidrolases que atuam localmente, tanto digerindo a matriz orgânica como dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A atividade dos osteoclastos é coordenada por citocinas (pequenas proteínas sinalizadoras que atuam localmente) e por hormônios, como a calcitonina, produzida pela glândula tireoide, e o paratormônio, secretado pelas glândulas paratireoides. Algumas dessas ações não são diretas sobre os osteoclastos, mas são desencadeadas por meio de osteócitos.

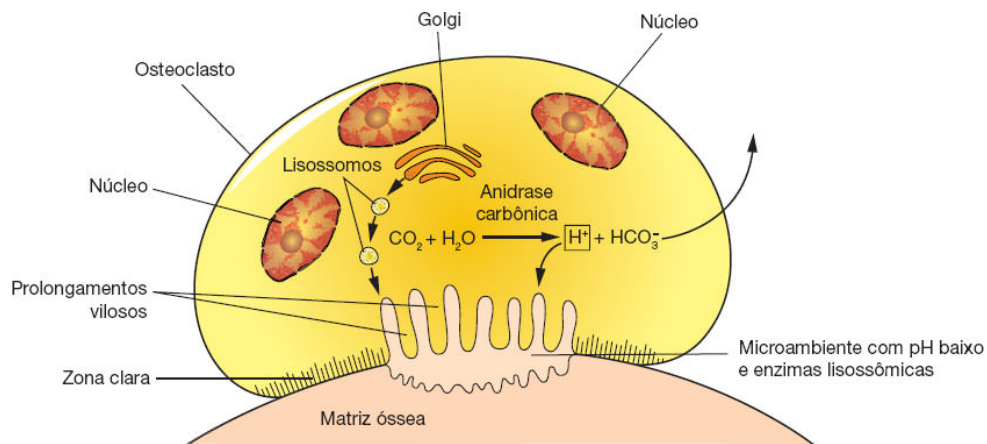



FIGURA 8.6 Reabsorção óssea por osteoclastos. Enzimas contidas nos lisossomos originados no complexo de Golgi são exocitadas para o microambiente fechado pela zona clara, onde atuam confinadas do restante do tecido. Íons H^+ também produzidos pelo osteoclasto são transferidos para o mesmo microambiente, acidificando-o. O pH ácido promove a dissolução dos minerais da matriz e fornece o ambiente ideal para a ação das enzimas hidrolíticas dos lisossomos. Assim, a matriz é removida e capturada pelo citoplasma dos osteoclastos, onde possivelmente a digestão continua, sendo seus produtos transferidos para o exterior do osteoclasto.

MATRIZ ÓSSEA

A matriz óssea é constituída de uma parte orgânica e de uma parte inorgânica.

Cerca de 95% da parte orgânica da matriz é formada por fibras colágenas constituídas principalmente por colágeno do tipo I, e o restante, por proteoglicanos e glicoproteínas. Em virtude de sua riqueza em fibras colágenas, a matriz óssea descalcificada cora-se pelos corantes seletivos do colágeno e, em cortes corados por HE, é corada em vermelho-rosa por eosina.

Dentre as glicoproteínas e sialoproteínas, destacam-se a osteonectina, que parece ser importante para o mecanismo de

calcificação da matriz, e a osteopontina. Vários fatores de crescimento fazem parte da matriz orgânica: as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP, *bone morphogenetic proteins*), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*).

A parte inorgânica representa cerca de 50% do peso da matriz óssea. Os íons mais encontrados são o fosfato e o cálcio. Há também bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em pequenas quantidades. Estudos de difração de raios X mostraram que os cristais que se formam pelo cálcio e pelo fosfato têm a estrutura do mineral hidroxiapatita, com a seguinte composição: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. No entanto, os cristais de matriz óssea mostram imperfeições e não são idênticos à hidroxiapatita encontrada em rochas. Os íons da superfície do cristal de hidroxiapatita são hidratados, existindo, portanto, uma camada de água e íons em volta dele, a qual é denominada capa de hidratação, que facilita a troca de íons entre o cristal e o líquido intersticial.

A associação de cristais de hidroxiapatita à superfície das fibras colágenas é responsável pela rigidez e pela resistência mecânica do tecido ósseo. Após a remoção do cálcio, os ossos mantêm sua forma intacta e tornam-se tão flexíveis quanto os tendões. Por outro lado, a destruição da parte orgânica, que é principalmente colágeno, pode ser realizada por incineração e também deixa o osso com sua forma intacta, porém tão quebradiço que dificilmente pode ser manipulado sem se partir.

Não existe ainda uma explicação totalmente aceita para o mecanismo de calcificação ou mineralização. Sabe-se que a calcificação começa pela deposição de sais de cálcio sobre as fibrilas colágenas, um processo que parece ser induzido por

proteoglicanos e glicoproteínas da matriz. A deposição dos sais de cálcio é também influenciada pela concentração desses minerais em vesículas (vesículas da matriz) que brotam do citoplasma dos osteoblastos e são expelidas para a matriz. Além disso, existe ainda a possível participação da enzima fosfatase alcalina, sintetizada pelos osteoblastos.

PERIÓSTEO E ENDÓSTEO

A superfície externa e interna dos ossos é recoberta por uma camada composta de tecido conjuntivo e de células osteogênicas, constituindo, respectivamente, o periósteo e o endósteo (Figura 8.7).

A camada mais externa do periósteo contém principalmente fibras colágenas e fibroblastos. As fibras de Sharpey são feixes de fibras colágenas do periósteo que penetram o tecido ósseo e prendem firmemente o periósteo ao osso.

A camada interna do periósteo, justaposta ao tecido ósseo, é mais celularizada e apresenta células osteoprogenitoras, morfologicamente semelhantes aos fibroblastos. Essas células se multiplicam por mitose e se diferenciam em osteoblastos, desempenhando papel importante no crescimento dos ossos por aposição. Diferentemente da cartilagem, que cresce por aposição de células na superfície das peças cartilaginosas e por processo intersticial no interior das peças, o tecido ósseo somente cresce pelo mecanismo de aposição, que também é muito importante na remodelação óssea e na reparação das fraturas.

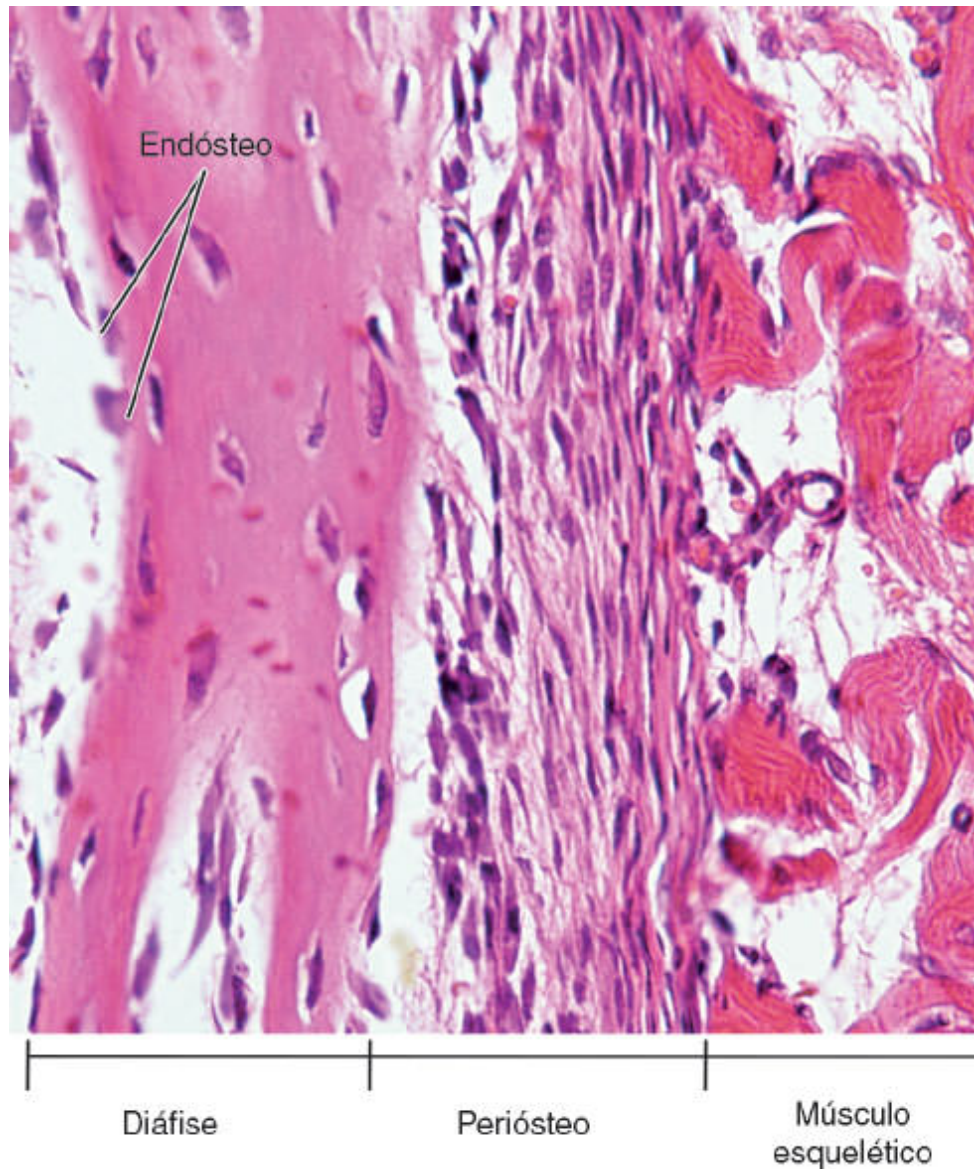



FIGURA 8.7 Secção longitudinal de uma diáfise na qual se observa, além do osso, o periósteo e o endósteo. O periósteo é uma membrana de tecido conjuntivo relativamente espessa, cujas células mais internas, próximas ao osso, são osteogênicas. O endósteo é uma lâmina muito delgada, geralmente formada por uma camada de células. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

O endósteo reveste as superfícies internas do osso (ver Figura 8.7) e geralmente é constituído por uma delgada camada de células

osteogênicas achatadas, que reveste as cavidades do osso esponjoso, o canal medular, os canais de Havers e os de Volkmann.

Além de fornecer novos osteoblastos para o crescimento, a remodelação e a recuperação do osso após traumatismos mecânicos, o endósteo e, principalmente, o periósteo são importantes para a nutrição do tecido ósseo em função da existência de vasos sanguíneos em seu interior.

OSSO COMPACTO E OSSO ESPONJOSO

Observando-se macroscopicamente um osso serrado, verifica-se, do ponto anatômico, que sua superfície é formada por tecido ósseo sem cavidades visíveis, o osso compacto, e, interiormente, por uma parte com muitas cavidades intercomunicantes, o osso esponjoso (Figura 8.8). Essa classificação é principalmente macroscópica e não histológica, pois os componentes do osso compacto e os tabiques que separam as cavidades do osso esponjoso têm a mesma estrutura histológica básica.

Nos ossos longos, as extremidades ou epífises são formadas por osso esponjoso revestido por uma delgada camada superficial de osso compacto (Figura 8.9). A diáfise (parte cilíndrica) é quase totalmente formada por osso compacto, com pequena quantidade de osso esponjoso na sua superfície interna, delimitando o canal medular. Nos ossos longos, o osso compacto é chamado também de osso cortical.

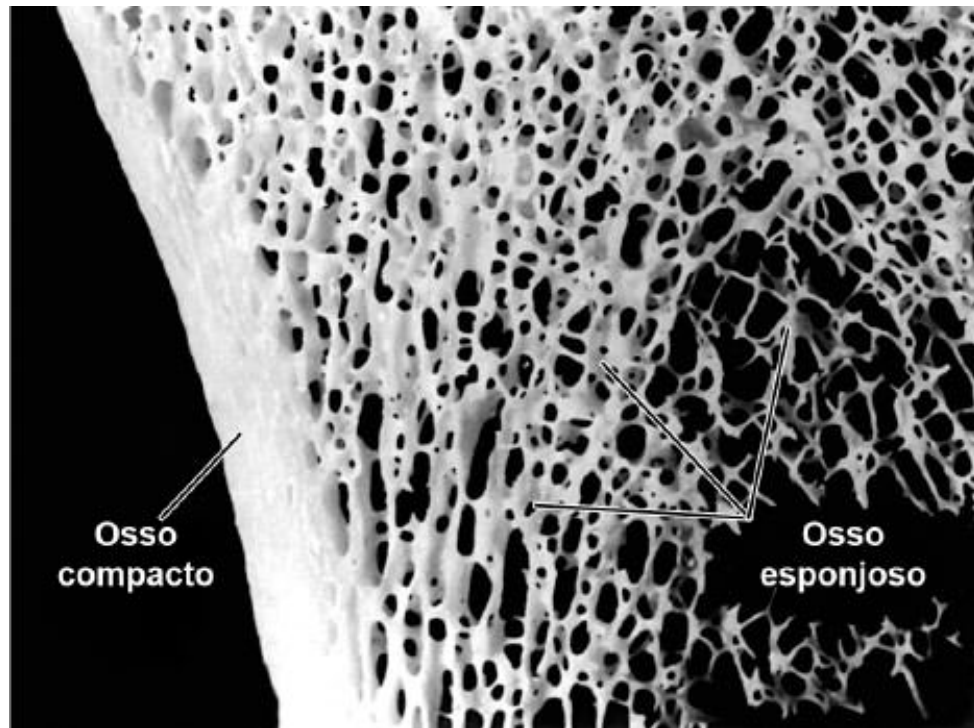



FIGURA 8.8 Corte grosso de um osso seco, que ilustra duas conformações de tecido ósseo: o osso compacto, em que não se observam cavidades, e o osso esponjoso, formado por pequenas pontes ou trabéculas. (Macrofotografia. Cortesia de D.W. Fawcett.)

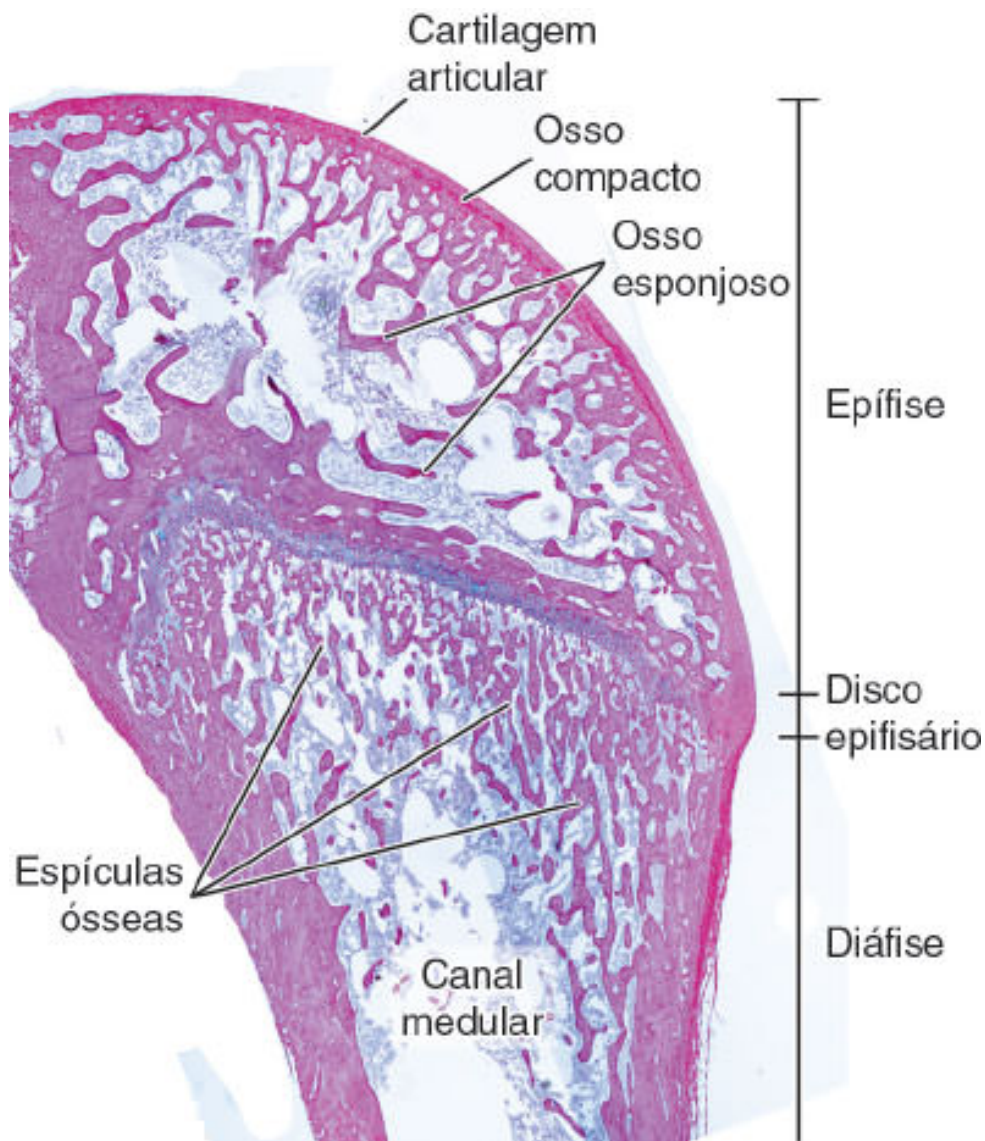



FIGURA 8.9 Distribuição de osso do tipo compacto na superfície de um osso longo e osso do tipo esponjoso no seu interior. Observe o disco epifisário, delgada faixa de cartilagem hialina situada entre a diáfise e a epífise. (Microscopia óptica. HE. Vista panorâmica.)

Os ossos curtos têm o centro esponjoso e possuem em toda a sua periferia uma camada de osso compacto.

Nos ossos chatos que constituem a abóbada craniana, existem duas camadas de osso compacto, as tábuas interna e externa, separadas por osso esponjoso que, nessa localização, recebe o nome de díploe.

As cavidades do osso esponjoso e o canal medular da diáfise dos ossos longos são ocupados pela medula óssea (ver Figura 8.9). No recém-nascido, toda a medula óssea tem cor vermelha, devido à sua grande quantidade de sangue, e é ativa na produção de células do sangue (medula óssea hematógena). Pouco a pouco, com a idade, vai sendo infiltrada por tecido adiposo, com diminuição da atividade hematógena, transformando-se na medula óssea amarela.

TECIDO ÓSSEO LAMELAR E NÃO LAMELAR

Do ponto de vista histológico, existem dois tipos de tecido ósseo: o imaturo, primário ou não lamelar; e o maduro, secundário ou lamelar. Ambos contêm os mesmos tipos celulares, e os constituintes da matriz são muito semelhantes. O tecido primário é sempre o primeiro a ser formado, tanto no desenvolvimento embrionário como na reparação das fraturas. É um tecido temporário e substituído por tecido secundário. No tecido ósseo primário, as fibras colágenas se dispõem irregularmente, sem orientação definida, enquanto, no tecido ósseo secundário ou lamelar, essas fibras se organizam em lamelas, que se arranjam em uma disposição muito ordenada.

► Tecido ósseo primário, imaturo ou não lamelar

Em cada osso o primeiro tecido ósseo a ser formado é do tipo primário (não lamelar), sendo substituído gradativamente por tecido ósseo lamelar ou secundário. No adulto é muito pouco encontrado, persistindo apenas próximo às suturas dos ossos do crânio, nos alvéolos dentários e em alguns pontos de inserção de tendões.

O tecido ósseo primário tem fibras colágenas dispostas em várias direções sem organização definida, tem menor quantidade de minerais (mais facilmente penetrado pelos raios X) e maior proporção de osteócitos do que o tecido ósseo secundário. Os osteócitos do osso primário se dispõem de maneira aparentemente desorganizada, e a matriz, quando vista em cortes ao microscópio, aparece heterogênea, com manchas mais escuras (Figura 8.10).

► Tecido ósseo secundário, maduro ou lamelar

O tecido ósseo secundário é a variedade mais encontrada no adulto. Sua principal característica é ser formado por fibras colágenas organizadas em lamelas, que têm de 3 a 7 μm de espessura, são planas ou têm forma de anéis. As fibras colágenas de cada lamela são paralelas entre si; porém, de lamela para lamela as fibras têm direções diferentes.

As lacunas que contêm osteócitos estão geralmente situadas entre as lamelas ósseas (Figura 8.11), mas algumas vezes estão dentro das lamelas. Devido a essa disposição, no osso lamelar os

osteócitos se dispõem em fileiras, ao contrário do osso não lamelar, em que se dispõem sem organização aparente (ver Figura 8.10).

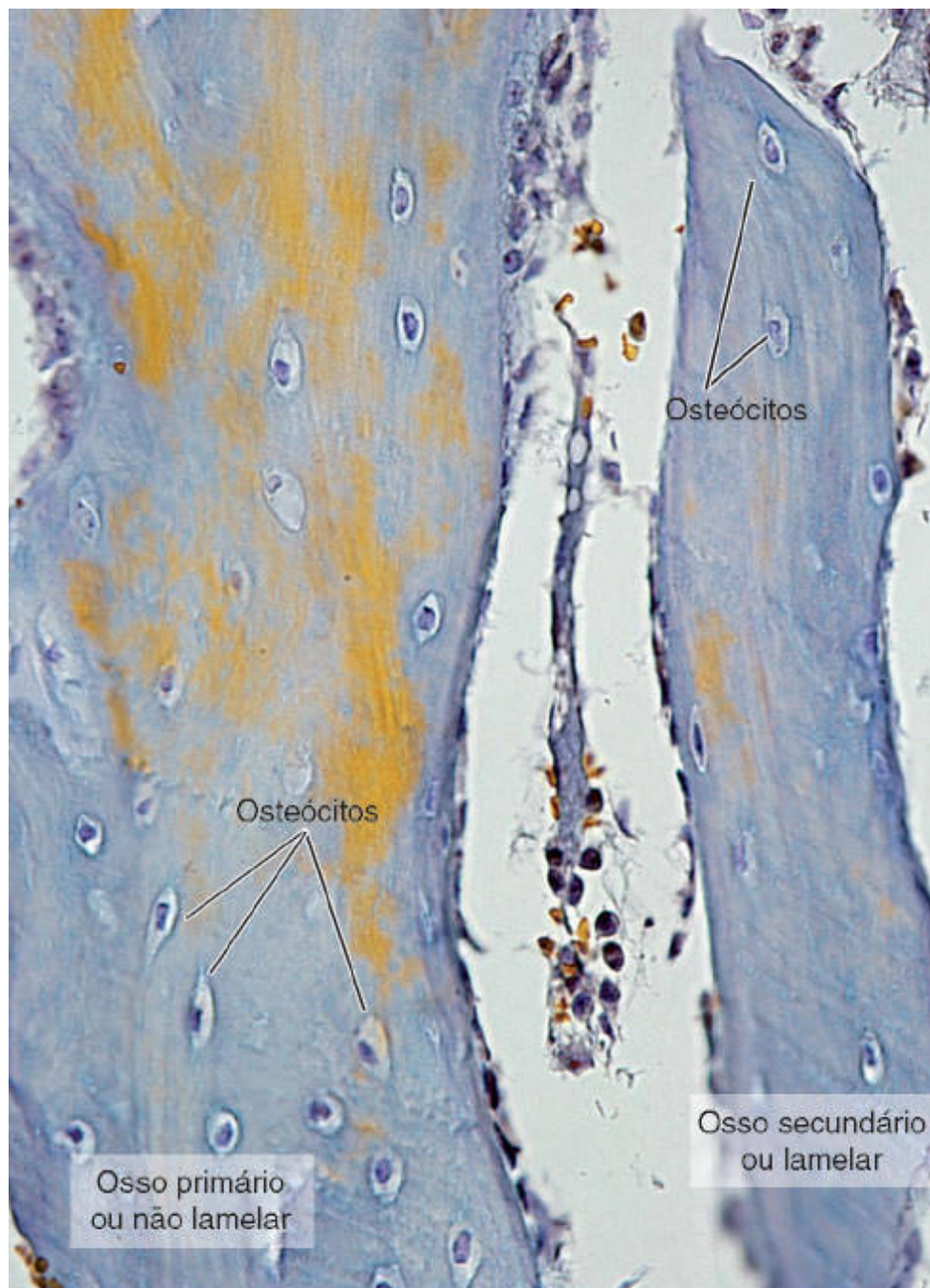



FIGURA 8.10 Corte longitudinal de uma diáfise em que se observam osso primário, imaturo ou não lamelar e osso secundário, maduro ou lamelar. O primeiro tipo tem muitos osteócitos dispersos desordenadamente pela matriz, e o segundo conta com poucos osteócitos, com seus eixos organizados em linhas,

por estarem associados a lamelas ósseas. A matriz do osso primário é heterogênea, com “manchas”, e a do osso secundário é homogênea. (Microscopia óptica. Tricrômico de Mallory. Pequeno aumento.)

As lamelas ósseas que se reúnem em conjuntos de lamelas podem ter dois tipos de arranjos espaciais:

- Lamelas planas se dispõem paralelamente umas às outras, formando pilhas de lamelas de tecido ósseo
- Lamelas curvas em forma de anéis se dispõem em camadas concêntricas em torno de um canal central (ver Figuras 8.11 e 8.12).

Separando conjuntos de lamelas, ocorre frequentemente o acúmulo no meio extracelular de uma substância cimentante (ver Figura 8.11), que consiste em matriz mineralizada, porém com pouquíssimo colágeno.

Os conjuntos de lamelas organizadas concentricamente formam as estruturas denominadas sistemas de Havers ou ósteons (ver Figura 8.12). Cada um desses sistemas é um cilindro longo, às vezes bifurcado, em geral paralelo à diáfise e formado por 4 a 20 lamelas ósseas concêntricas. No centro desse cilindro ósseo existe um canal revestido de endósteo, o canal de Havers, que contém vasos e nervos (ver Figura 8.12).

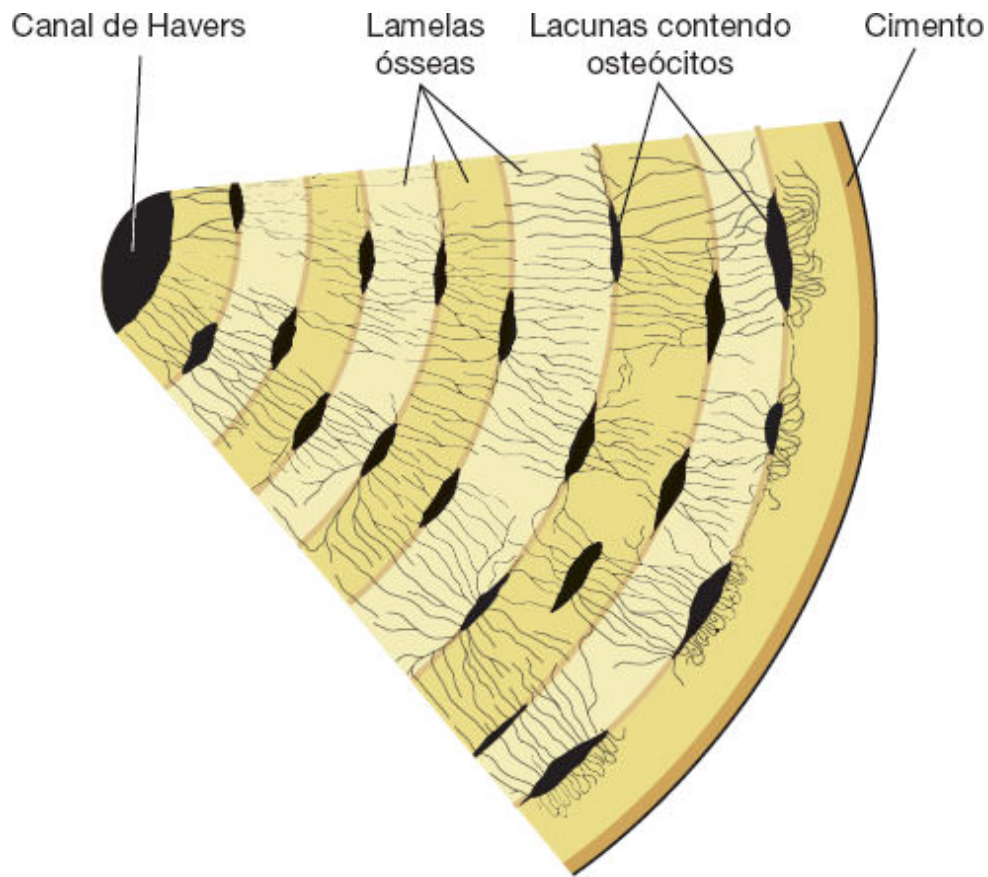



FIGURA 8.11 Parte de um sistema de Havers formado por várias lamelas ósseas concêntricas. Entre lamelas adjacentes há lacunas habitadas por osteócitos (não mostrados na figura). Numerosos canalículos partem de cada lacuna e estabelecem comunicação com canalículos de outras lacunas. Os mais próximos do centro do sistema abrem-se no canal de Havers e são o local de entrada e saída de nutrientes, gases e metabólitos para os osteócitos do sistema. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Leeson e Leeson, 1970.)

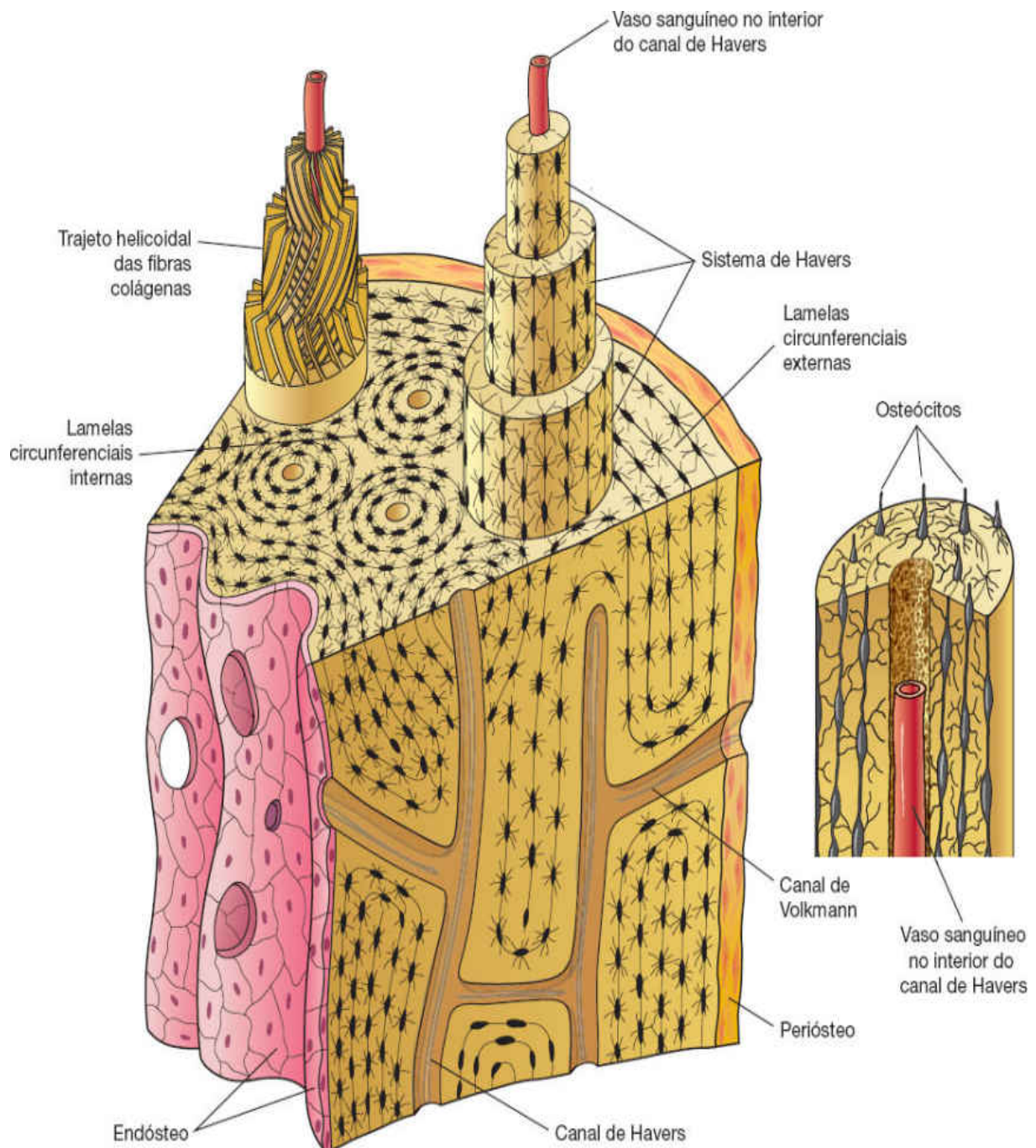



FIGURA 8.12 Representação de trecho da diáfise de um osso longo. Observe quatro tipos de arranjo de lamelas ósseas no osso lamelar da diáfise: os sistemas de Havers e os sistemas de lamelas circunferenciais externas, internas e intermediárias. Dois sistemas de Havers estão apresentados em detalhes: *no alto à esquerda* está mostrada a orientação diversa das fibras colágenas em cada lamela; *à direita em cima e à direita ao lado*, há um sistema de Havers

formado por três lamelas, que mostra um capilar sanguíneo central no interior do canal de Havers.

A diáfise dos ossos é quase toda composta de osso lamelar e se constitui em um bom material para analisar a distribuição e a organização das lamelas nesse tipo de osso. Suas lamelas ósseas organizam-se em arranjo bastante característico, formando quatro arranjos principais: os sistemas de Havers, os sistemas circunferenciais interno e externo e os sistemas intermediários (ver Figura 8.12). Esses quatro sistemas são facilmente identificáveis em cortes transversais à diáfise (Figura 8.13). Os sistemas de Havers são formados por lamelas dispostas concentricamente, e os outros três são compostos de pilhas de lamelas planas ou levemente curvas.

O tecido ósseo secundário ou lamelar formado por sistemas de Havers é característico da diáfise dos ossos longos, embora sistemas de Havers pequenos sejam encontrados no osso compacto de outros locais.

Os sistemas circunferenciais interno e externo, constituídos por lamelas ósseas paralelas entre si, formam duas faixas: uma situada na parte interna do osso, em volta do canal medular e em contato com o endósteo, e a outra na região mais externa, próxima ao periósteo (ver Figuras 8.12 e 8.13). O sistema circunferencial externo é mais espesso do que o interno, e os sistemas de Havers ocupam a porção intermediária da diáfise entre eles (ver Figura 8.13).

Os sistemas de Havers são constituídos por um número variável de lamelas ósseas concêntricas (Figura 8.14). Como os osteócitos

se nutrem por meio do trânsito de substâncias no interior dos canalículos ósseos, a espessura da parede de cada sistema de Havers é limitada pela distância entre os osteócitos mais externos e o canal central do sistema, o canal de Havers, por onde circulam vasos sanguíneos.

Os canais de Havers comunicam-se entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa do osso por meio de túneis transversais ou oblíquos à diáfise, situados no interior do osso, chamados de canais de Volkmann (ver Figura 8.12). Estes se distinguem dos de Havers por não serem envolvidos por lamelas ósseas concêntricas. Os canais vasculares existentes no tecido ósseo se formam pela deposição de matriz óssea ao redor de vasos preexistentes.

► Remodelação do tecido ósseo na diáfise

O diâmetro dos sistemas de Havers é muito variável porque o tecido ósseo está em remodelação constante. Cada um é construído por deposição sucessiva de lamelas ósseas a partir da periferia para o interior; os sistemas mais jovens têm canais mais amplos do que os antigos, e as lamelas mais internas são sempre as mais recentemente adicionadas.

Entre os dois sistemas circunferenciais da diáfise, encontram-se inúmeros sistemas de Havers e grupos irregulares de curtos conjuntos de lamelas paralelas, geralmente de contorno triangular, que constituem os sistemas intermediários. Esses trechos de lamelas ósseas formam-se a partir de restos de sistemas de Havers

que foram reabsorvidos durante o crescimento do osso (Figura 8.15).

HISTOGÊNESE

O tecido ósseo é formado por dois processos: ossificação intramembranosa, que ocorre no interior de uma membrana conjuntiva, ou ossificação endocondral, que se inicia sobre um molde de cartilagem hialina que é gradualmente substituído por tecido ósseo. Tanto na ossificação intramembranosa como na endocondral, o primeiro tecido ósseo formado é do tipo primário, o qual, pouco a pouco, é substituído por tecido secundário ou lamelar. Portanto, durante o crescimento dos ossos, podem ser vistas lado a lado áreas de tecido ósseo primário, áreas de reabsorção e áreas de tecido ósseo secundário (ver Figura 8.10). Uma combinação de formação e remoção de tecido ósseo persiste durante o crescimento do osso e também no adulto, embora em ritmo muito mais lento.

► Ossificação intramembranosa

A ossificação intramembranosa ocorre no interior de membranas de tecido mesenquimal durante a vida intrauterina e de membranas de tecido conjuntivo na vida pós-natal (Figura 8.16). É o processo formador dos ossos frontal e parietal e de partes do occipital, do temporal e dos maxilares superior e inferior. Contribui também para o crescimento dos ossos curtos e para o aumento em espessura dos ossos longos.

O local da membrana onde a ossificação começa chama-se centro de ossificação primária. O processo tem início pela diferenciação de células mesenquimatosas que se transformam em grupos de osteoblastos e sintetizam o osteoide (matriz ainda não mineralizada), que logo se mineraliza. Osteoblastos que acabam sendo totalmente envolvidos pela matriz passam para a categoria de osteócitos (Figura 8.17 A). Como vários desses grupos surgem quase simultaneamente no centro de ossificação, há confluência de pontes ou traves de tecido ósseo recém-formadas, mantendo espaços entre si preenchidos por células mesenquimais, células osteoprogenitoras e vasos sanguíneos, o que confere ao osso uma estrutura esponjosa (Figura 8.17 B). As células mesenquimatosas presentes nesses espaços dão origem à medula óssea.

Os vários centros de ossificação crescem radialmente e acabam por se fundir e substituir a membrana conjuntiva preexistente. A palpação do crânio dos recém-nascidos revela áreas moles – as fontanelas –, nas quais as membranas conjuntivas ainda não foram substituídas por tecido ósseo.

Nos ossos chatos do crânio, principalmente após o nascimento, verifica-se um predomínio acentuado da formação sobre a reabsorção de tecido ósseo nas superfícies interna e externa. Assim, formam-se as duas tábuas de osso compacto, enquanto o centro permanece esponjoso (díploe).

As regiões superficiais da membrana conjuntiva, que não sofrem ossificação, passam a constituir o endósteo e o periósteo.

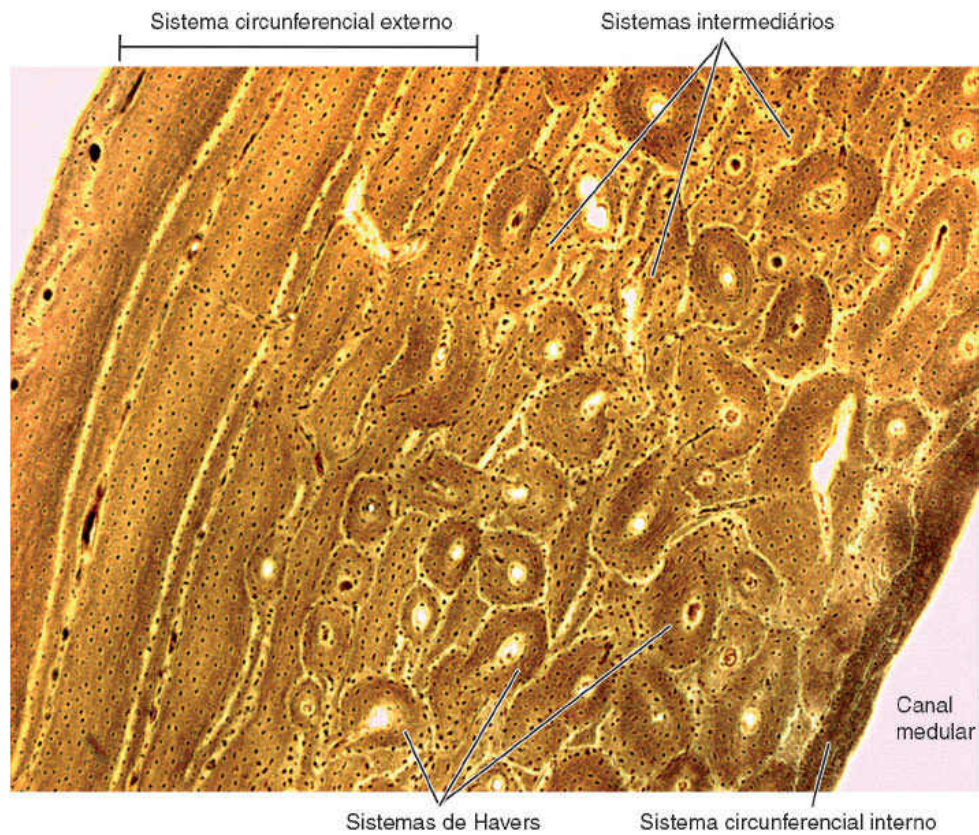



FIGURA 8.13 Parte de um corte transversal de uma diáfise. Observe os vários conjuntos de lamelas ósseas que formam os sistemas de lamelas circunferenciais interno e externo, lamelas intermediárias e sistemas de Havers. (Microscopia óptica. Método de Schmorl. Vista panorâmica.)

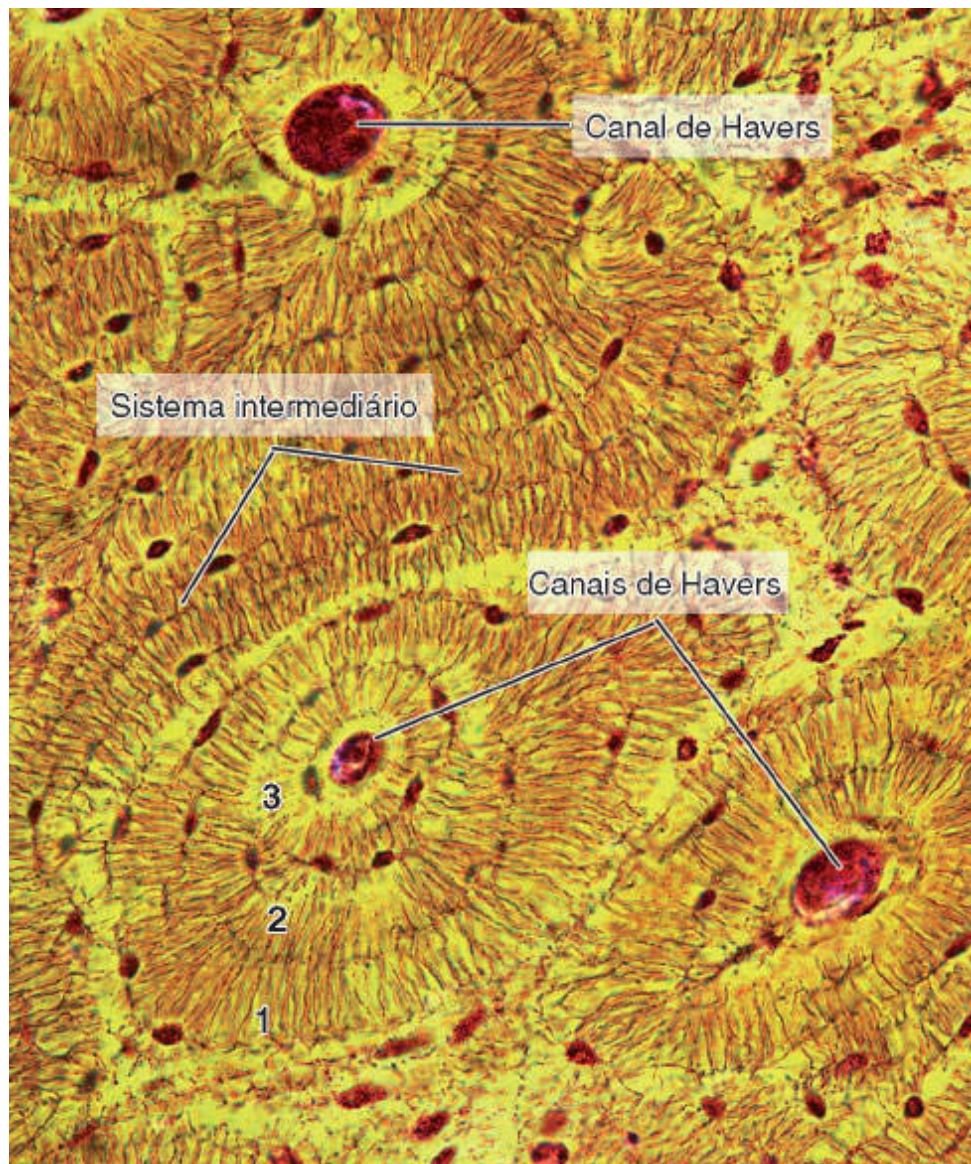



FIGURA 8.14 Corte transversal de uma diáfise. Na figura há três sistemas de Havers formados por lamelas ósseas dispostas concentricamente em torno do canal de Havers. Para sua melhor identificação, as lamelas de um dos sistemas estão numeradas de fora para dentro do sistema (1 a 3). Os delgados traços que partem das lacunas são canalículos que contêm prolongamentos de osteócitos. Entre os sistemas de Havers situam-se pilhas de lamelas que constituem os sistemas intermediários. (Microscopia óptica. Método de Schmorl. Pequeno aumento.)

Ossificação endocondral

A ossificação endocondral tem início sobre uma peça de cartilagem hialina, cujo formato é semelhante ao do osso que se vai formar, porém de tamanho menor. Esse tipo de ossificação é o principal responsável pela formação dos ossos curtos e longos. Ela consiste essencialmente em dois processos:

- As células da cartilagem hialina sofrem várias modificações, inclusive a hipertrofia dos condrócitos, que aumentam muito de volume. A matriz cartilaginosa situada entre os condrócitos hipertróficos reduz-se a finos tabiques e sofre calcificação. Assim, ocorre a morte dos condrócitos por apoptose
- As cavidades previamente ocupadas pelos condrócitos são invadidas por capilares sanguíneos e células osteogênicas vindas do tecido conjuntivo adjacente. Essas células se diferenciam em osteoblastos, que depositarão matriz óssea sobre os tabiques de cartilagem calcificada. Os osteócitos derivados dos osteoblastos são envolvidos por matriz óssea; dessa maneira, aparece tecido ósseo onde antes havia tecido cartilaginoso, sem que ocorra transformação deste tecido naquele. Os tabiques de matriz calcificada da cartilagem servem apenas de ponto de apoio para a deposição de tecido ósseo.

Formação dos ossos longos

A formação dos ossos longos é um processo bastante complexo que requer várias etapas coordenadas e que ocorrem em sequência (Figura 8.18). O molde cartilaginoso apresenta uma parte média estreitada e as extremidades dilatadas,

correspondendo, respectivamente, à diáfise e às epífises do futuro osso. O primeiro tecido ósseo a aparecer no osso longo é formado por ossificação intramembranosa no pericôndrio que recobre a parte média da diáfise (ver Figura 8.18), formando um cilindro de tecido ósseo em torno do modelo de cartilagem, o colar ósseo.

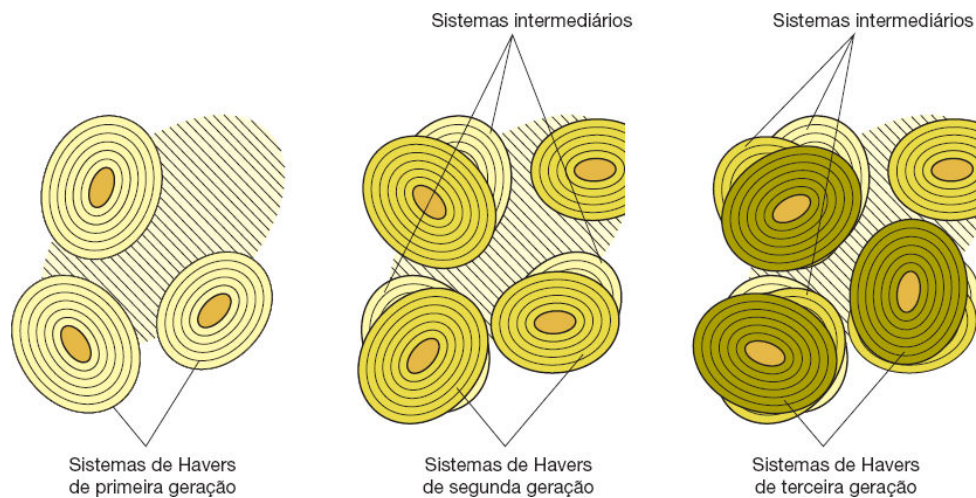



FIGURA 8.15 Exemplo de remodelação do osso diafisário. É mostrada a sequência da remodelação de três sistemas de Havers que resulta na formação do sistema intermediário. Restos de lamelas, que sobram durante a remodelação, constituem as lamelas do sistema intermediário, situadas entre os sistemas de Havers.

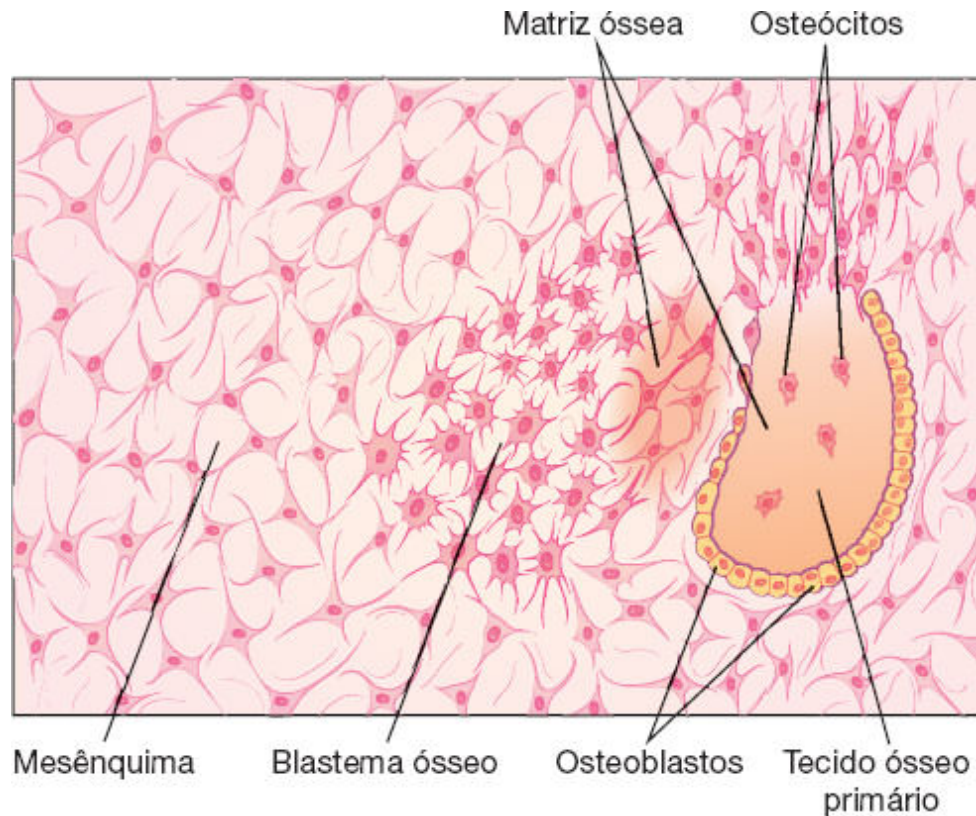



FIGURA 8.16 Etapas da ossificação intramembranosa. Células osteogênicas originadas das células do mesênquima formam conjuntos chamados blastemas ósseos. Depois de diferenciadas em osteoblastos, sintetizam matriz orgânica óssea. Esta é, em seguida, mineralizada, aprisionando osteoblastos que se transformam em osteócitos. Simultaneamente novas células osteogênicas são adicionadas à periferia do osso inicial, proporcionando seu crescimento.

Enquanto o colar ósseo se forma, as células cartilaginosas envolvidas por ele e situadas no interior do modelo de cartilagem hipertrofiam e morrem por apoptose; em consequência, a matriz da cartilagem se mineraliza. Vasos sanguíneos partindo do periósteo (antigo pericôndrio) do colar ósseo crescem em direção à cartilagem calcificada, levando consigo células osteoprogenitoras originárias do periósteo. As células osteoprogenitoras proliferam e

diferenciam-se em osteoblastos, que formam camadas contínuas nas superfícies dos tabiques cartilaginosos calcificados e iniciam a síntese da matriz óssea, a qual logo se mineraliza. Surge, assim, tecido ósseo primário sobre os restos da cartilagem calcificada. Nos cortes histológicos, a cartilagem calcificada é distinguida por ser basófila, enquanto o tecido ósseo depositado sobre a cartilagem é acidófilo.

O centro de ossificação descrito, que aparece na parte média da diáfise, é chamado de centro de ossificação primário. Seu crescimento em sentido longitudinal em direção às epífises ocupa toda a diáfise, que fica, assim, formada por tecido ósseo (ver Figura 8.18). Esse alastramento do centro primário é acompanhado pelo crescimento do colar ósseo que se formou a partir do pericôndrio e que cresce também na direção das epífises.

Desde o início da formação do centro de ossificação primário, surgem osteoclastos e ocorre absorção do tecido ósseo formado no centro do modelo cartilaginoso, resultando na formação do canal medular. Este, portanto, também cresce longitudinalmente, à medida que a ossificação progride. Células sanguíneas originadas de células hematopoéticas multipotentes (células-tronco) transportadas pela circulação sanguínea instalam-se no canal medular e dão origem à medula óssea.

Mais tarde, formam-se os centros secundários de ossificação (ver Figura 8.13), um em cada epífise, porém não simultaneamente. Esses centros são semelhantes ao centro primário da diáfise, mas seu crescimento é radial em vez de longitudinal. Na porção central do osso formado nos centros secundários nas epífises também se instala medula óssea.

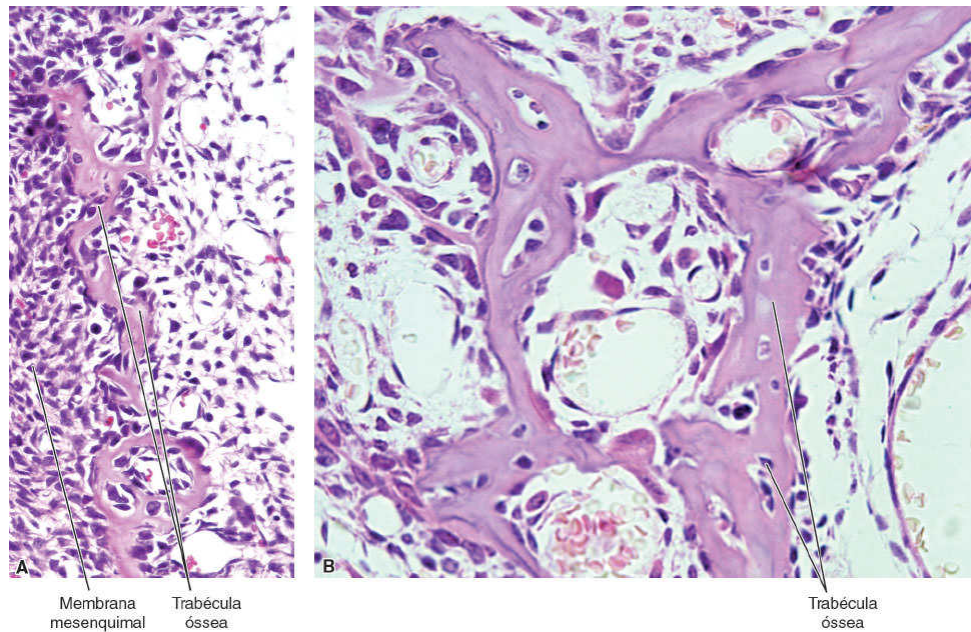



FIGURA 8.17 Cortes de cabeça de embrião de rato em diferentes idades de gestação, para evidenciar etapas da ossificação intramembranosa. **A.** Em uma etapa inicial da gestação, observa-se a condensação de células que constitui a membrana mesenquimal da qual derivaram células osteogênicas. Estas se diferenciaram em osteoblastos, que produziram à direita da membrana uma delgada trabécula óssea. **B.** Em uma etapa mais avançada, as trabéculas cresceram e se tornaram mais complexas. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

▶ Disco epifisário

Quando o tecido ósseo formado nos centros secundários ocupa as epífises, a cartilagem hialina do antigo modelo do osso torna-se restrita a apenas dois locais: a cartilagem articular, que persistirá por toda a vida e não contribui para a formação de tecido ósseo (ver Figura 8.9), e o disco epifisário ou cartilagem de conjugação (Figura 8.19).

O disco epifisário é, portanto, um disco de cartilagem hialina situado entre a epífise e a diáfise, que não foi penetrado por tecido ósseo durante a ossificação. Ele será responsável pelo crescimento longitudinal do osso após sua histogênese inicial. Seu desaparecimento, por ossificação, aproximadamente aos 18 a 20 anos de idade, determina a parada do crescimento longitudinal dos ossos.

No disco epifisário, distinguem-se cinco zonas de características estruturais e funcionais diferentes, dispostas a partir da face do disco apoiada na epífise (ver Figura 8.19):

- Zona de cartilagem em repouso: na qual existe cartilagem hialina sem qualquer alteração morfológica
- Zona de cartilagem seriada: na qual os condrócitos dividem-se rapidamente e formam colunas paralelas de células achatadas e empilhadas no sentido longitudinal do osso (Figura 8.20)
- Zona de cartilagem hipertrófica: apresenta condrócitos muito volumosos, com depósitos citoplasmáticos de glicogênio e lipídios. A matriz fica reduzida a tabiques delgados situados entre as células hipertróficas. Os condrócitos entram em apoptose (ver Figura 8.20)
- Zona de cartilagem calcificada: zona estreita em que ocorre a mineralização dos delgados tabiques de matriz cartilaginosa. É constituída pelos tabiques e pelos espaços entre eles, ocupados por restos de condrócitos (ver Figuras 8.20 e 8.21)
- Zona de ossificação: zona em que é formado tecido ósseo. Capilares sanguíneos e células osteoprogenitoras originadas do periósteo invadem os espaços deixados pelos condrócitos mortos. As células osteoprogenitoras se diferenciam em

osteoblastos, que formam uma camada contínua sobre os restos da matriz cartilaginosa calcificada, onde os osteoblastos depositam a matriz óssea (Figura 8.22).

Os osteoblastos, quando envolvidos pela matriz óssea que secretaram sobre os tabiques de cartilagem, transformam-se em osteócitos. Desse modo, os tabiques acabam originando pequenas pontes ou traves de tecido ósseo chamadas de espículas ósseas (ver Figura 8.22). Elas são formadas por uma parte interna central de cartilagem calcificada e uma região superficial de tecido ósseo primário. Receberam esse nome em razão do seu aspecto nos cortes histológicos; na verdade, elas representam cortes de paredes delimitando cavidades alongadas, conforme mostra a Figura 8.23.

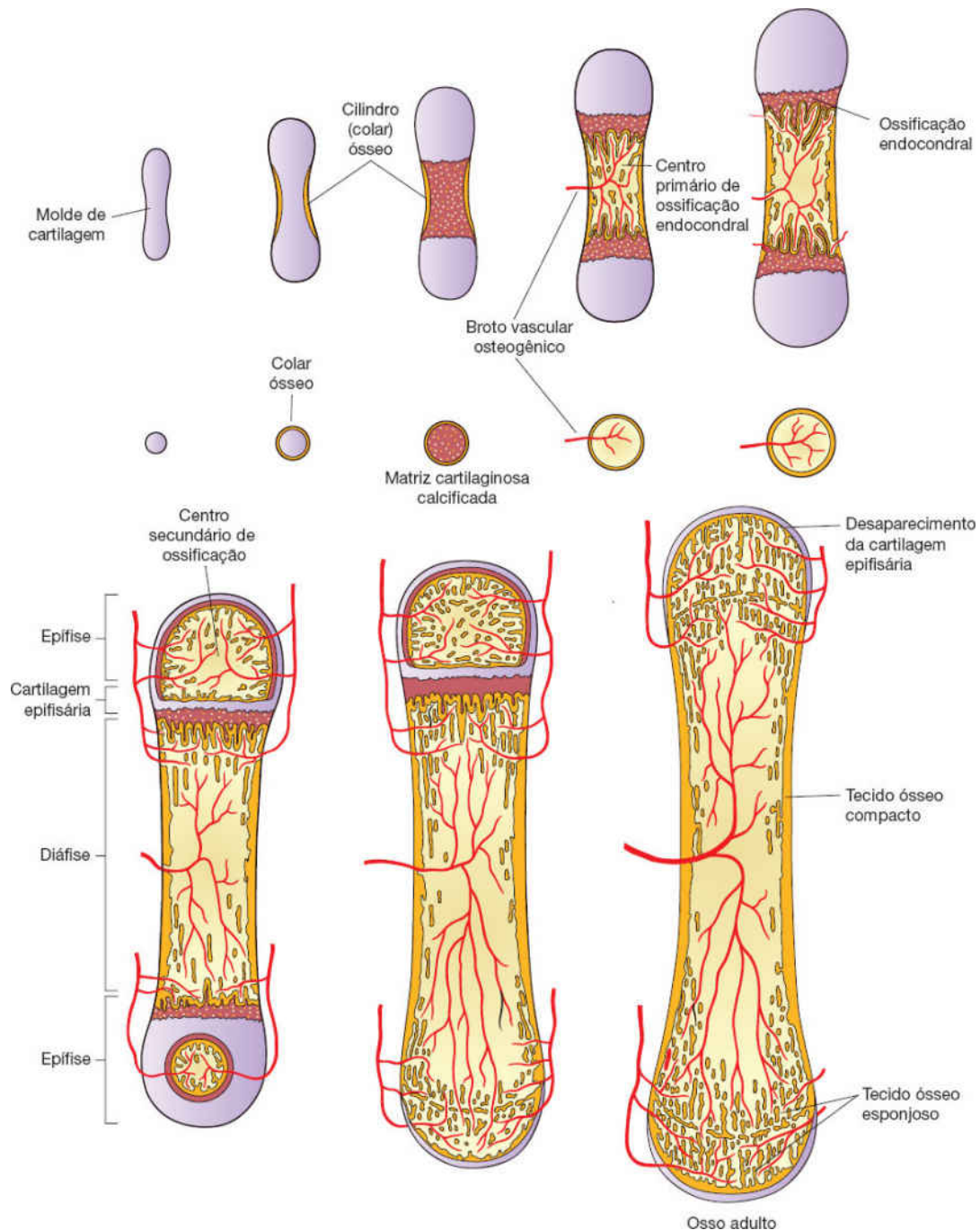



FIGURA 8.18 Formação de um osso longo a partir de um modelo cartilaginoso. *Em roxo*, cartilagem hialina; *em vinho e pontilhado*, cartilagem calcificada; *em amarelo*, tecido ósseo. As cinco figuras da fileira horizontal do centro representam cortes transversais da parte média das imagens da fileira superior. Note a formação do colar ósseo na parte média do modelo de cartilagem hialina, onde se inicia o processo de ossificação. O desenho mostra que a fusão da diáfise com as epífises, que determina a parada do crescimento do osso, ocorre

em momentos diferentes no mesmo osso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom e Fawcett, 1968.)

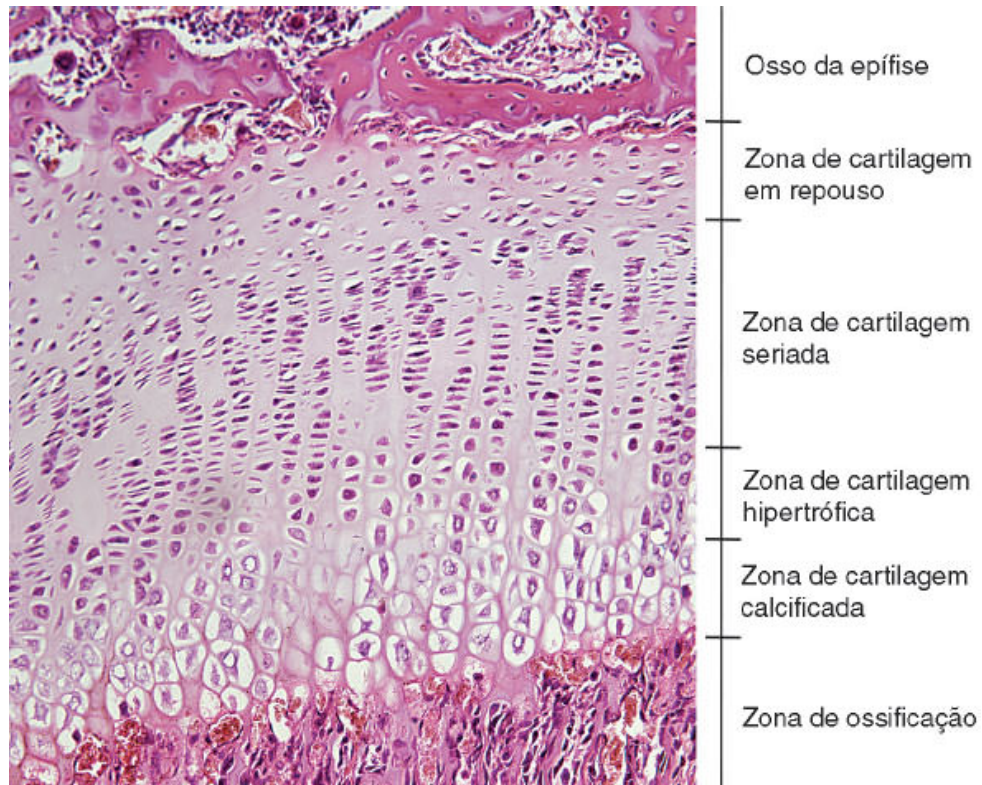



FIGURA 8.19 Corte longitudinal de osso longo na altura do disco epifisário, o qual está seccionado transversalmente. Acima do disco, observa-se uma parte da epífise. Em seguida, as diversas zonas da cartilagem epifisária até a zona de ossificação, abaixo da qual se situa a diáfise. (Microscopia óptica. HE. Vista panorâmica.)

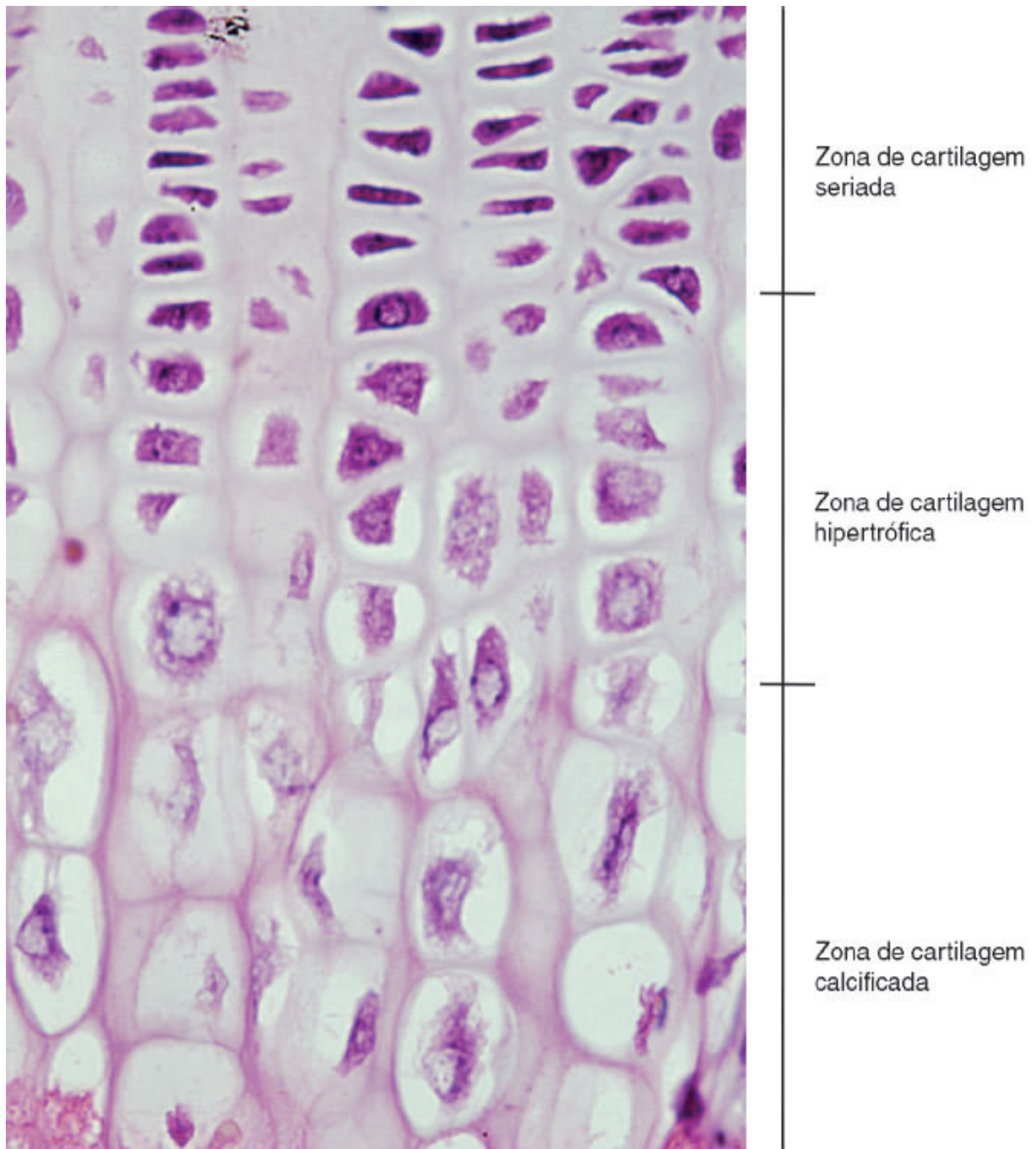



FIGURA 8.20 Corte transversal do disco epifisário para observar as zonas de cartilagem seriada, cartilagem hipertrófica e cartilagem calcificada. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

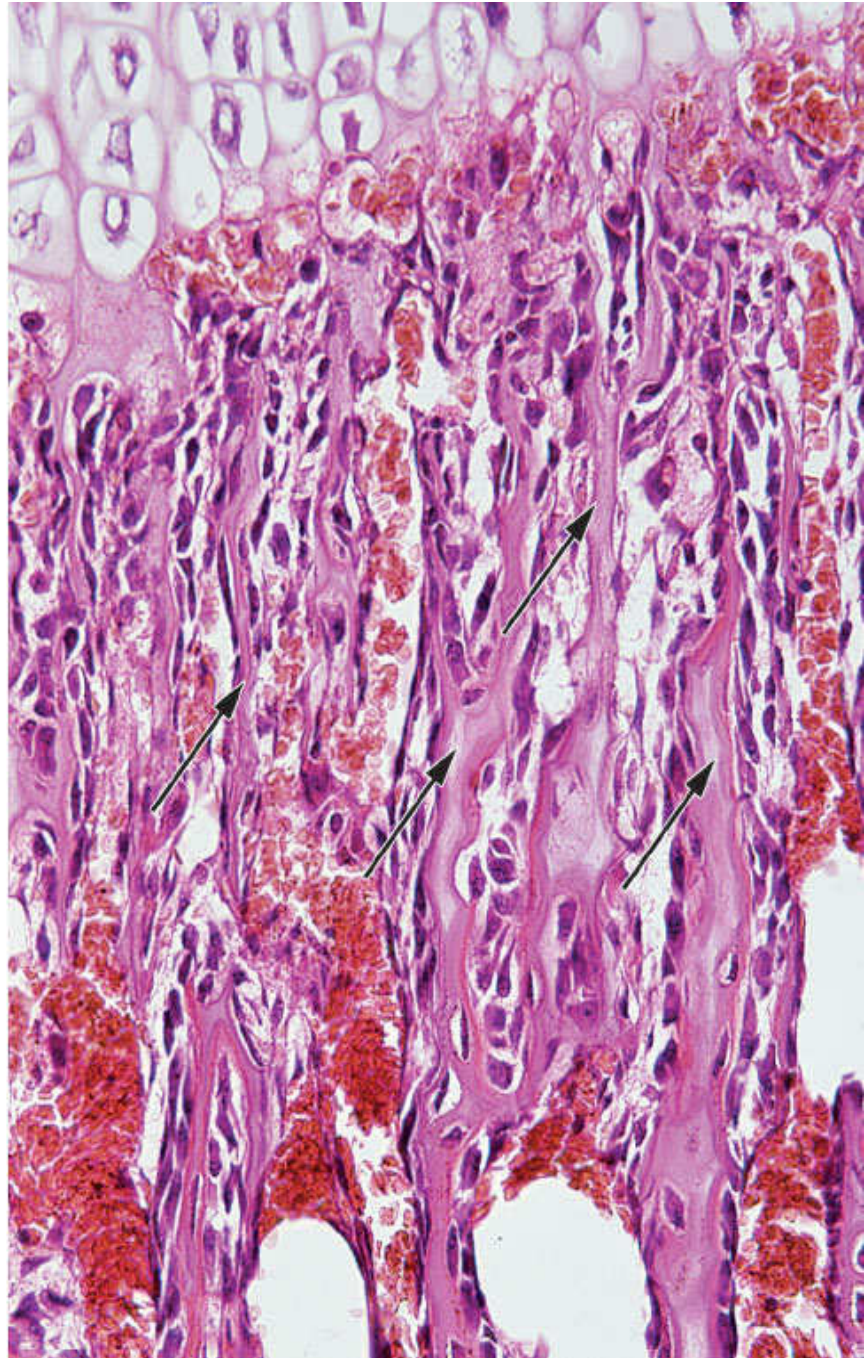



FIGURA 8.21 Corte transversal do disco epifisário para observar as zonas de cartilagem calcificada e de ossificação. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

PARA SABER MAIS

Crescimento e remodelação dos ossos

O crescimento dos ossos consiste na formação de tecido ósseo novo, associada à simultânea reabsorção parcial de tecido formado anteriormente. Por esse mecanismo, os ossos conseguem manter sua forma enquanto crescem.

Os ossos chatos crescem por formação do tecido ósseo pelo periósteo situado entre as suturas e na superfície externa do osso, enquanto simultaneamente ocorre reabsorção na superfície interna. Sendo extremamente plástico, o tecido ósseo responde, por exemplo, ao crescimento do encéfalo, formando uma caixa craniana do tamanho adequado. Havendo deficiência no crescimento do encéfalo, a caixa craniana será pequena. Em contrapartida, nas crianças com hidrocefalia, por exemplo, cujo encéfalo é muito volumoso, a caixa craniana é também muito maior do que o normal.

Nos adultos também existe remodelação dos ossos, um processo fisiológico que ocorre ao mesmo tempo em diversas partes do esqueleto. Nesse caso, a remodelação não está relacionada com o crescimento e é muito mais lenta. Estima-se que nas crianças pequenas seja 200 vezes mais rápida do que nos adultos.

Nos ossos longos, as epífises aumentam de tamanho em razão do crescimento radial da cartilagem, acompanhado por ossificação endocondral. A diáfise cresce em extensão pela atividade dos discos epifisários e, em espessura, pela formação de tecido ósseo na superfície externa da diáfise, com reabsorção na superfície interna. Esta reabsorção interna aumenta gradativamente o diâmetro do canal medular.

Apesar da sua resistência a força mecânica e de sua rigidez, o tecido ósseo é muito plástico, sendo capaz de remodelar sua estrutura interna em resposta a modificações nas forças a que está submetido.

HISTOLOGIA APLICADA

Plasticidade do tecido ósseo alveolar

A posição dos dentes na arcada dentária pode ser modificada por pressões laterais exercidas por aparelhos ortodônticos. Ocorre reabsorção óssea no lado em que a pressão da raiz do dente atua sobre o osso alveolar e a neoformação óssea no lado oposto, que está sujeito a uma tração por meio do ligamento periodontal (ver Capítulo 15, *Sistema Digestório*). Desse modo, o dente é deslocado na arcada dentária à medida que o osso alveolar é remodelado. Esse é um exemplo da plasticidade do tecido ósseo, apesar das suas características de rigidez.

Outro exemplo são as fraturas nos ossos longos de crianças. Quando os dois segmentos do osso não são ajustados perfeitamente, o defeito pode ser corrigido durante o crescimento pela remodelação do tecido ósseo, com neoformação e reabsorção coordenadas de tal modo que a forma do osso é reconstituída com sucesso.

Consolidação das fraturas

Nos locais de fratura óssea, ocorre hemorragia em função de lesão dos vasos sanguíneos, destruição de matriz e morte de células ósseas. Assim, para que a reparação se inicie, o coágulo sanguíneo e os restos celulares e da matriz devem ser

removidos pelos macrófagos. O periósteo e o endósteo próximos à área fraturada respondem com intensa proliferação, formando um tecido muito rico em células osteoprogenitoras, que constitui um colar em torno da fratura e penetra entre as extremidades ósseas rompidas (Figura 8.24 A e B). Nesse anel, ou colar conjuntivo, bem como no conjuntivo que se localiza entre as extremidades ósseas fraturadas, surge tecido ósseo primário ou imaturo, tanto pela ossificação endocondral de pequenos pedaços de cartilagem que aí se formam, como por ossificação intramembranosa. No local de reparação, portanto, podem ser encontradas, ao mesmo tempo, áreas de cartilagem, áreas de ossificação intramembranosa e áreas de ossificação endocondral. Esse processo evolui de modo a aparecer, após algum tempo, um calo ósseo – formação mais volumosa que envolve a extremidade dos ossos fraturados. Ele é constituído por tecido ósseo imaturo que une provisoriamente as extremidades do osso fraturado (Figura 8.24 C).

As trações e pressões exercidas sobre o osso durante a reparação da fratura e após o retorno do paciente às suas atividades normais causam a remodelação do calo ósseo e sua completa substituição por tecido ósseo do tipo secundário ou lamelar (Figura 8.24 D). Se essas trações e pressões forem idênticas às exercidas sobre o osso antes da fratura, a estrutura do osso voltará a ser a mesma que existia anteriormente.

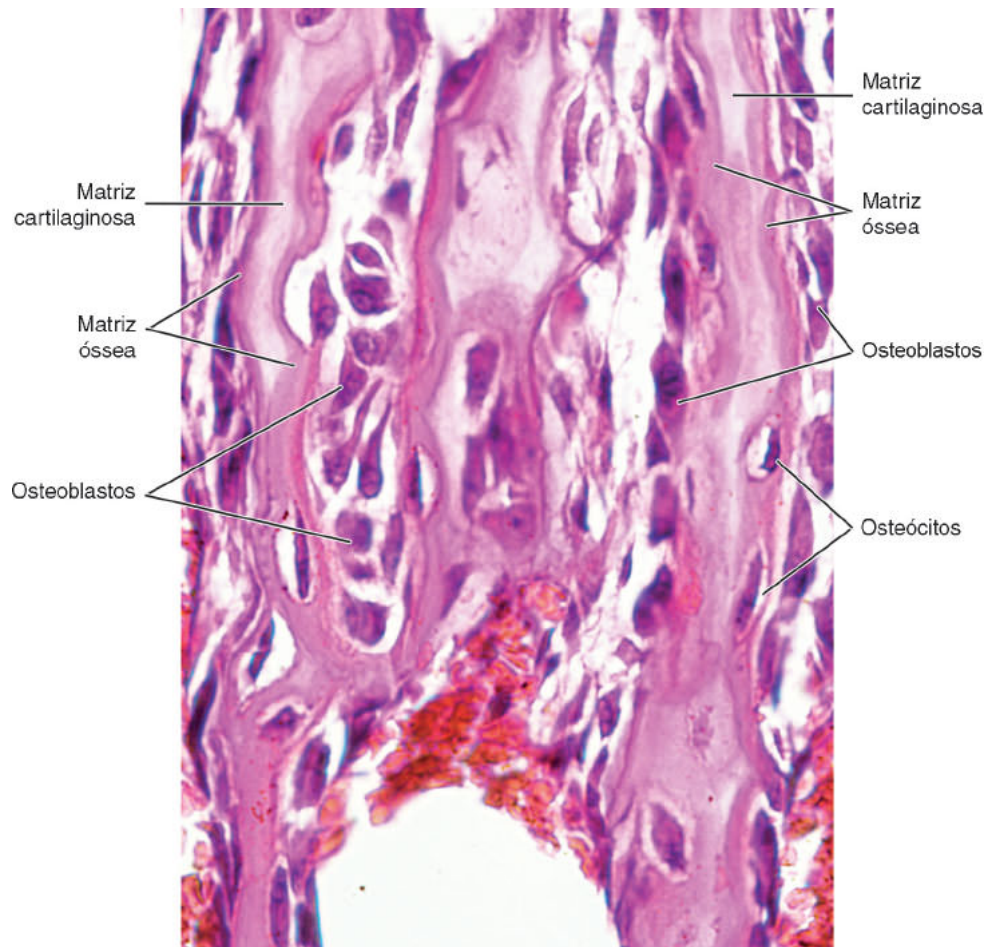



FIGURA 8.22 Detalhe da zona de ossificação do disco epifisário. Observam-se várias espículas ósseas recém-formadas dispostas verticalmente. Seus eixos centrais são constituídos por matriz cartilaginosa, basófila, azulada. Sobre a matriz cartilaginosa de cada espícula há uma delgada faixa de matriz óssea, acidófila, cor-de-rosa. Sobre a matriz óssea há osteoblastos e, no interior da matriz, osteócitos. Nos espaços entre as espículas, na *porção inferior* da figura, está se desenvolvendo medula óssea, percebida pelo acúmulo de hemácias. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

IMPORTÂNCIA DO TECIDO ÓSSEO NO METABOLISMO DO ORGANISMO

O esqueleto contém 99% do cálcio (Ca^{2+}) do organismo e funciona como uma reserva desse íon, cuja concentração no sangue (calcemia) deve ser mantida constante para o funcionamento normal de inúmeros processos no corpo.

Há um intercâmbio contínuo entre o cálcio do plasma sanguíneo e o dos ossos. O cálcio absorvido da alimentação, e que faria aumentar a concentração sanguínea desse íon, é depositado rapidamente no tecido ósseo; inversamente, o cálcio dos ossos é mobilizado quando sua concentração diminui no sangue.

Existem dois mecanismos de mobilização do cálcio depositado nos ossos. O primeiro é a simples transferência (por diluição) dos íons dos cristais de hidroxiapatita para o líquido intersticial, do qual o cálcio passa para o sangue. Esse mecanismo, puramente físico, é favorecido pela grande superfície dos cristais de hidroxiapatita e ocorre principalmente no osso esponjoso. As lamelas ósseas mais jovens e menos calcificadas, que existem mesmo no osso adulto devido à remodelação contínua, são as que recebem e cedem Ca^{2+} com maior facilidade. Essas lamelas são mais importantes na manutenção da calcemia do que as antigas, que são muito calcificadas e têm as funções principais de suporte e proteção.

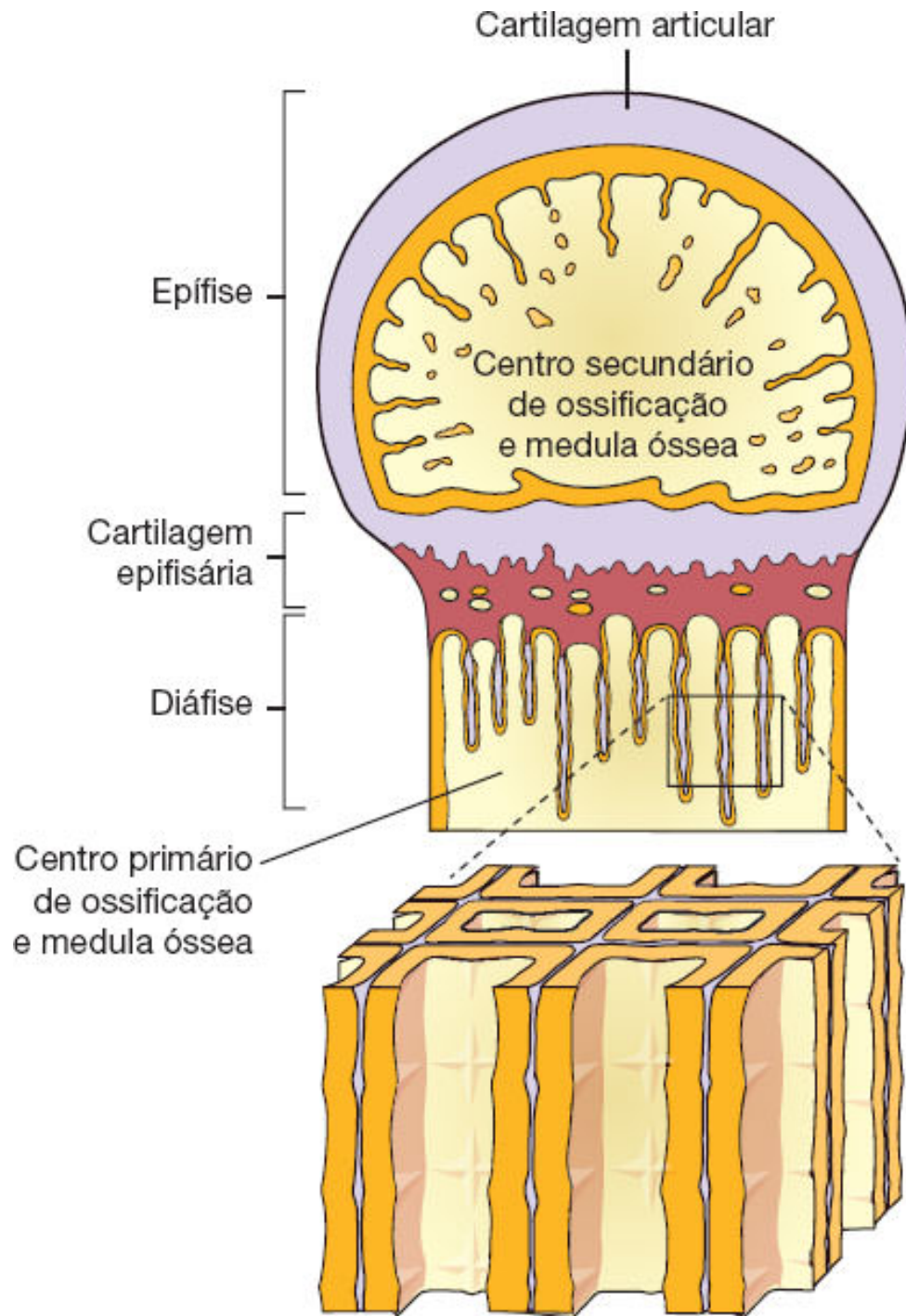



FIGURA 8.23 Disco epifisário. As espículas ósseas vistas em cortes transversais do disco na Figura 8.22 parecem ter a forma de bastões. No entanto, deve-se lembrar que a matriz óssea se depositou sobre a matriz cartilaginosa de condrócitos, que antes formavam colunas longitudinais na zona de cartilagem seriada. Esses condrócitos morreram e deixaram espaços alongados. A *porção inferior* da figura ressalta o fato de que as espículas

observadas como bastões são, na realidade, colunas ocas cujas paredes contêm matriz cartilaginosa recoberta por tecido ósseo. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

O segundo mecanismo da mobilização do cálcio é de ação mais lenta e resulta da ação do hormônio da paratireoide, ou paratormônio, sobre o tecido ósseo. Esse hormônio causa um aumento no número de osteoclastos e na reabsorção da matriz óssea, com liberação de fosfato de cálcio, além de elevação da calcemia. A concentração de $(PO_4)^{3-}$ não aumenta no sangue porque o próprio paratormônio acelera a excreção renal de íons fosfato, atuando sobre receptores localizados nos osteoblastos. Em resposta a esse sinal, os osteoblastos deixam de sintetizar colágeno e iniciam a secreção do fator estimulador dos osteoclastos.

A calcitonina, outro hormônio produzido pelas células parafoliculares da tireoide, inibe a reabsorção da matriz e, portanto, a mobilização do cálcio. A calcitonina tem um efeito inibidor sobre os osteoclastos.

ARTICULAÇÕES

Para constituir o esqueleto, os ossos unem-se uns aos outros por meio de estruturas formadas por tecido conjuntivo, as articulações. Elas podem ser classificadas em diartroses, que possibilitam grandes movimentos, e sinartroses, nas quais não há movimentos ou, quando ocorrem, são muito limitados. Conforme o

tecido que une as peças ósseas, distinguem-se três tipos de sinartroses: as sinostoses, as sincondroses e as sindesmoses.

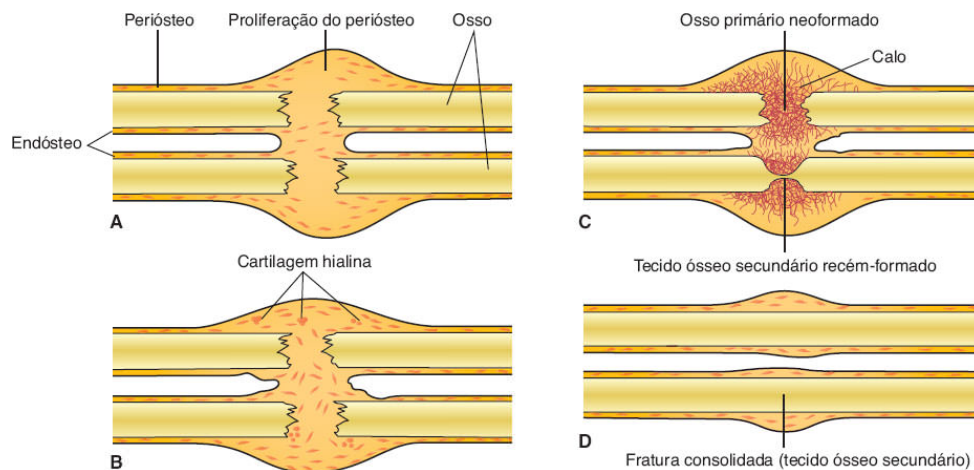



FIGURA 8.24 Esquema simplificado do processo de reparação de fratura óssea, por formação de novo tecido ósseo a partir do endósteo e do periósteo.

HISTOLOGIA APLICADA

Importância do cálcio na alimentação

Como a concentração de cálcio no sangue e nos tecidos deve ser mantida constante, a carência alimentar desse mineral causa descalcificação dos ossos, que se tornam mais transparentes à radiografia e predispostos a fraturas. A descalcificação óssea pode também ser decorrente de uma produção excessiva de paratormônio (hiperparatireoidismo), o que provoca intensa reabsorção óssea, aumento de Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ no sangue, bem como deposição anormal de sais de cálcio em vários órgãos, principalmente nos rins e na parede das artérias.

O oposto ocorre na osteopetrose, doença causada por defeito nas funções dos osteoclastos, com superprodução de tecido ósseo muito compactado e rígido. A osteopetrose causa obliteração das cavidades que contêm medula óssea formadora de células do sangue, resultando em anemia e deficiência de leucócitos (glóbulos brancos), o que reduz a resistência dos pacientes às infecções.

Efeitos de deficiências nutricionais

O tecido ósseo é sensível a diversos fatores nutricionais, principalmente durante a fase de crescimento.

A deficiência de cálcio leva a uma calcificação incompleta da matriz orgânica produzida. Ela pode ser provocada pela carência desse mineral nos alimentos ou pela falta do pró-hormônio vitamina D, que é importante para a absorção dos íons Ca^{2+} e $(PO_4)^{3-}$ pelo intestino delgado.

Na criança, a deficiência de cálcio causa o raquitismo, doença em que a matriz óssea não se calcifica normalmente, de modo que as espículas ósseas formadas pelo disco epifisário se deformam por não suportarem as pressões normais exercidas sobre elas pela gravidade e pela tração muscular. Em consequência, os ossos não crescem normalmente, e as extremidades dos ossos longos se deformam.

No adulto, a falta de cálcio leva à osteomalacia, que se caracteriza pela calcificação deficiente da matriz óssea neoformada e descalcificação parcial da matriz já calcificada, com a consequente fragilidade óssea. Porém, como no adulto não existem mais as cartilagens de conjugação (epifisárias),

não ocorrem deformações dos ossos longos nem atraso do crescimento, característicos do raquitismo.

Hormônios que atuam nos ossos

Além do hormônio da paratireoide e da calcitonina produzida pela tireoide, ambos já mencionados, diversos outros hormônios atuam no tecido ósseo.

A parte anterior da hipófise produz o hormônio do crescimento (GH), que estimula o crescimento em geral, tendo ação particularmente acentuada sobre a cartilagem epifisária. Todavia, os efeitos desse hormônio não são diretos. Ele estimula certos órgãos, principalmente o fígado, a sintetizar polipeptídios denominados somatomedinas, que têm efeito sobre o crescimento. A falta desse hormônio durante a etapa de crescimento do corpo produz o nanismo hipofisário. Sua produção excessiva, como ocorre em alguns tumores da hipófise, causa o gigantismo, em crianças, e a acromegalia, em adultos. No gigantismo há um desenvolvimento excessivo do comprimento dos ossos longos. No adulto, como o excesso de GH atua quando já não existem mais as cartilagens epifisárias, os ossos não podem crescer em comprimento, mas crescem em espessura (crescimento perióstico), dando origem à acromegalia, condição em que os ossos, principalmente os longos, tornam-se muito espessos.

Os hormônios sexuais, tanto masculinos (testosterona) como femininos (estrógenos), têm um efeito complexo sobre os ossos, sendo, de modo geral, estimuladores da formação de tecido ósseo. Esses hormônios influem sobre o aparecimento e o desenvolvimento dos centros de ossificação. A maturação sexual precoce, causada por tumores que secretam hormônios sexuais, retarda o crescimento corporal, pois, nesses casos, a

cartilagem epifisária é substituída precocemente por tecido ósseo. Quando há desenvolvimento deficiente das gônadas ou castração de animais em crescimento, as cartilagens epifisárias permanecem por período mais longo, de modo que o animal alcança um tamanho acima do normal.

Baixa concentração de estrógenos é causa importante da osteoporose, doença em que os ossos tornam-se menos resistentes, embora a causa não seja a deficiência nutricional de cálcio nem de vitamina D. Na osteoporose a concentração de cálcio na matriz orgânica é normal, mas a quantidade de tecido ósseo é menor, e o osso apresenta amplos canais de reabsorção. Essa condição, que pode aparecer em pacientes imobilizados e em pessoas idosas, principalmente mulheres após a menopausa, decorre de um desequilíbrio na remodelação dos ossos, com predomínio da reabsorção sobre a neoformação de tecido ósseo.

A deficiência do hormônio da tireoide em crianças causa o cretinismo, caracterizado por retardo mental e nanismo. Há também uma diminuição na produção de GH pela hipófise. Além disso, o hormônio da tireoide potencializa os efeitos do GH sobre os tecidos. Foi observado, em camundongos adultos, que o sistema nervoso central participa da regulação da remodelação do tecido ósseo. Esse mecanismo regulador envolve a participação do hormônio leptina, produzido pelo tecido adiposo, e pode ser a explicação para o fato de que os ossos das pessoas obesas têm maior massa e maior concentração de sais de cálcio.

Tumores dos ossos

As células do osso podem escapar aos mecanismos normais que controlam sua proliferação e dar origem a tumores de

maior ou menor malignidade. Como os ossos contêm tecidos ósseo e cartilaginoso, tumores de células cartilaginosas também podem aparecer nos ossos. Os benignos são chamados condromas, e os malignos, condrossarcomas. Os tumores formados de células ósseas são os osteomas (osteoblastomas e osteoclastomas) e os osteossarcomas. Os primeiros são benignos, mas os osteossarcomas são malignos. Os osteossarcomas se caracterizam pela existência de osteoblastos pleomórficos (morfologia irregular e variada) e que se dividem por mitose com muita frequência, associados a osteoide por eles sintetizado. A maioria dos casos de osteossarcoma ocorre em adolescentes ou adultos jovens. Os locais mais frequentemente acometidos são a extremidade inferior do fêmur e as extremidades superiores da tíbia e do úmero.

Nas sinostoses, que são totalmente desprovidas de movimentos, os ossos são unidos por tecido ósseo. Encontram-se unindo os ossos chatos do crânio em idosos. Em crianças e adultos jovens, a união desses ossos é realizada por tecido conjuntivo denso.

As sincondroses são articulações nas quais existem movimentos limitados, sendo as peças ósseas unidas por cartilagem hialina. Encontram-se, por exemplo, na articulação da primeira costela com o esterno.

As sindesmoses são, como as sincondroses, dotadas de algum movimento, e nelas o tecido que une os ossos é o conjuntivo denso. São exemplos a sínfise pubiana e a articulação tibiofibular inferior.

As diartroses são as articulações dotadas de grande mobilidade e geralmente são as que unem os ossos longos (Figuras 8.25 e 8.26). Nas diartroses existe uma cápsula que liga as extremidades ósseas, delimitando uma cavidade fechada, a cavidade articular. Essa cavidade contém um líquido incolor, transparente e viscoso, o líquido sinovial, que é um dialisado do plasma sanguíneo contendo elevado teor de ácido hialurônico, sintetizado pelas células da camada sinovial. O deslizamento das superfícies articulares que são revestidas por cartilagem hialina (ver Figura 8.25), sem pericôndrio, é facilitado pelo efeito lubrificante dos componentes do líquido sinovial. Um dos elementos mais importantes do líquido sinovial, que reduz o atrito entre as superfícies articulares, é o proteoglicano lubricina. O líquido sinovial é uma via transportadora de substâncias entre a cartilagem articular (avascular) e o sangue presente nos capilares da membrana sinovial. Nutrientes e oxigênio (O_2) passam do sangue para a cartilagem articular, e gás carbônico (CO_2) difunde-se em sentido contrário.

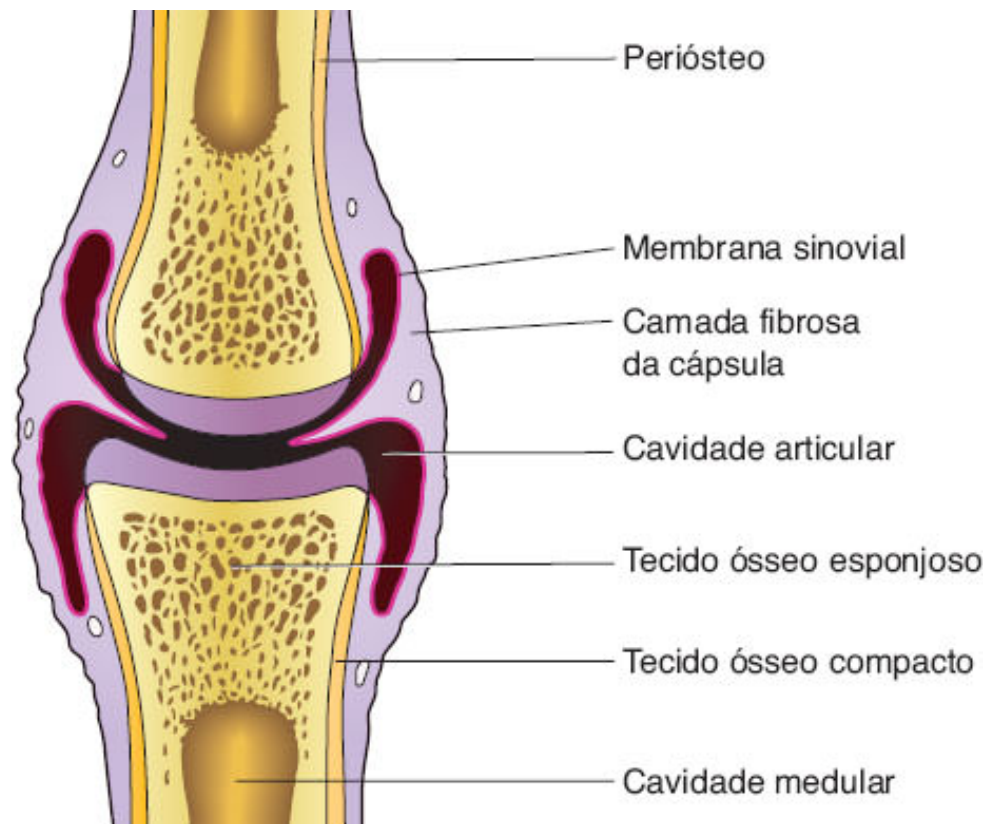



FIGURA 8.25 Desenho esquemático de uma diartrose. A cápsula é formada por duas partes: a camada fibrosa externa e a camada sinovial (membrana sinovial) que reveste a cavidade articular, exceto as áreas de cartilagem.

A resiliência da cartilagem é um eficiente amortecedor das pressões mecânicas intermitentes que são exercidas sobre a cartilagem articular, e um mecanismo similar ocorre nos discos intervertebrais (Figura 8.27). Moléculas de proteoglicanos isoladas ou que formam agregados constituem um feltro contendo grande número de moléculas de água. Esses componentes da matriz, ricos em glicosaminoglicanos muito ramificados e hidratados, funcionam como uma mola biomecânica. A aplicação de pressão força a saída de água da cartilagem para o líquido sinovial, o que condiciona o aparecimento de outro mecanismo que contribui para a resiliência

da cartilagem. Trata-se da repulsão eletrostática recíproca entre os grupamentos carboxila e sulfato dos glicosaminoglicanos, ambos com carga elétrica negativa. As cargas negativas também são responsáveis pela separação das ramificações dos glicosaminoglicanos, criando espaços que serão ocupados pelas moléculas de água. Assim, quando desaparecem as pressões, a água é atraída de volta para os interstícios entre as ramificações dos glicosaminoglicanos, e o movimento de água com nutrientes e gases dissolvidos é desencadeado pelo uso da articulação. Esse movimento de líquido é essencial para a nutrição da cartilagem e para as trocas de O_2 e CO_2 entre a cartilagem e o líquido sinovial.

As cápsulas das diartroses têm estruturas diferentes, conforme a articulação considerada. Em geral, são constituídas por duas camadas: uma externa, a camada fibrosa, formada por tecido conjuntivo; e uma interna, de células de revestimento da cavidade, a camada ou membrana sinovial (Figura 8.28).

► Membrana sinovial

O revestimento da camada sinovial é composto por dois tipos celulares: um semelhante aos fibroblastos (células F) e outro com aspecto e atividade funcional semelhantes aos macrófagos (células M) (ver Figuras 8.28 e 8.29). A camada fibrosa da cápsula articular é formada por tecido conjuntivo denso.

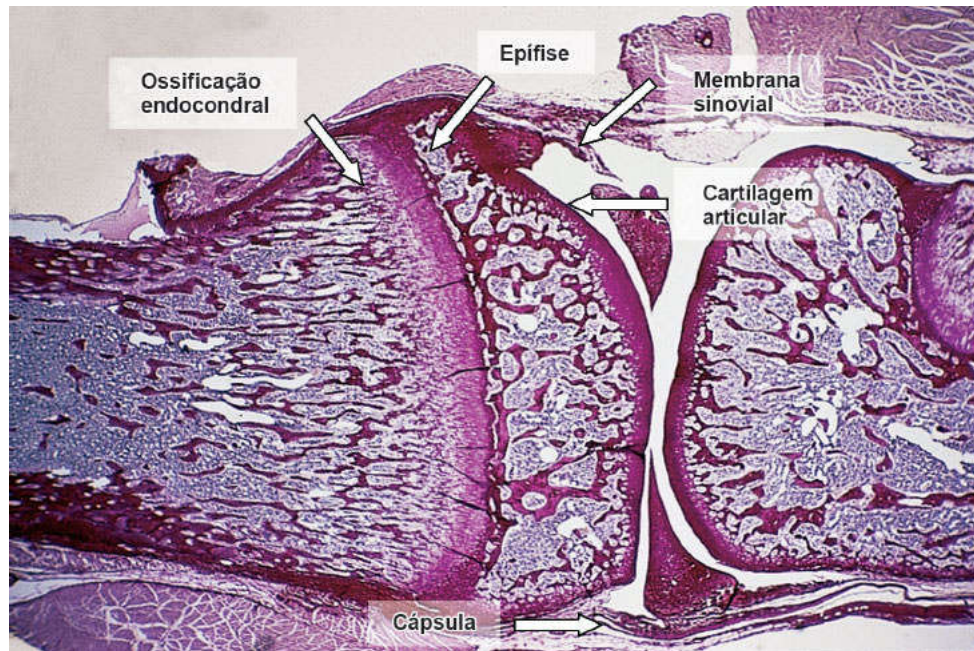



FIGURA 8.26 Fotomicrografia de uma diartrose. Corte do joelho de uma cobaia. (Microscopia óptica. Picrosirius-hematoxilina. Vista panorâmica.)

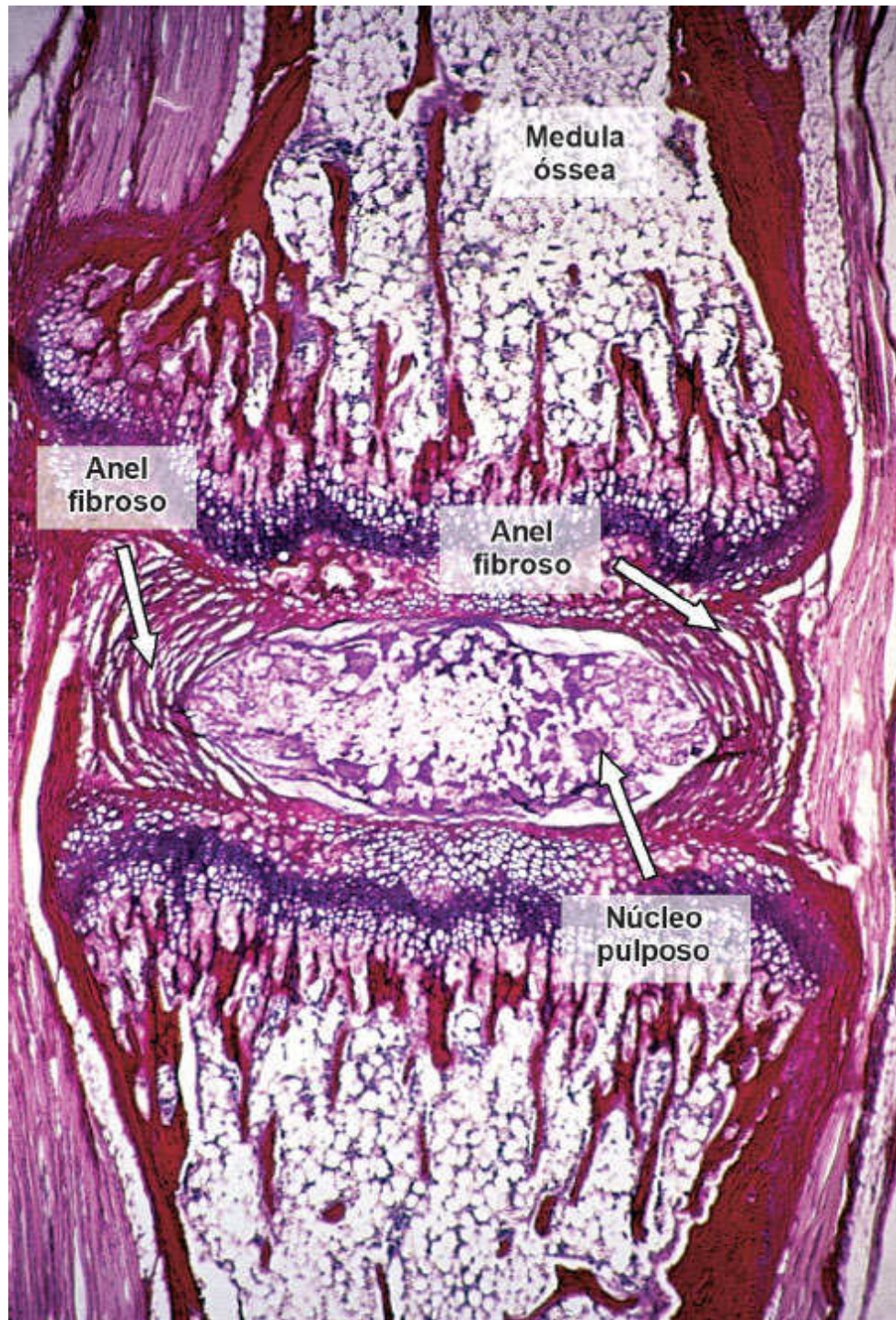



FIGURA 8.27 Exemplo de um tipo especial de articulação. Corte longitudinal da cauda de um rato, que mostra, *no centro*, um disco intervertebral que consiste em camadas concêntricas de fibrocartilagem (anel fibroso) envolvendo o núcleo pulposo (ver Capítulo 7, *Tecido Cartilaginoso*). O núcleo pulposo é formado por

células residuais da notocorda do embrião, imersas em matriz extracelular viscosa. (Microscopia óptica. Picrosirius-hematoxilina. Vista panorâmica.)

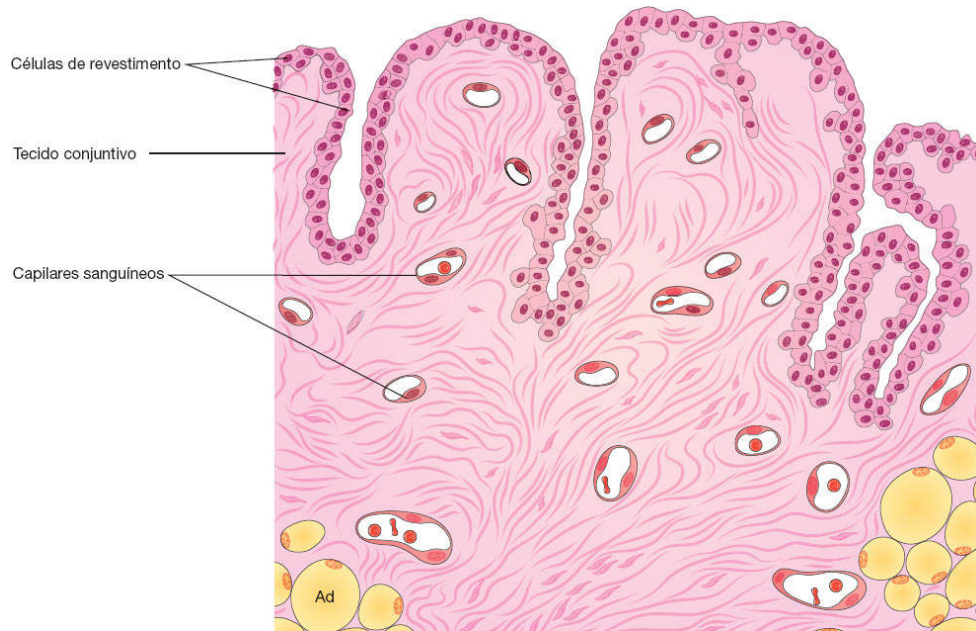



FIGURA 8.28 Esquema da estrutura histológica da membrana sinovial. O revestimento é constituído de células do tecido conjuntivo, cuja disposição lembra um epitélio (arranjo epitelioide). Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo subjacente. Esse tecido é ricamente vascularizado e contém adipócitos (Ad), que, em certas regiões, predominam sobre os outros tipos celulares. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Cossermelli, 1972.)

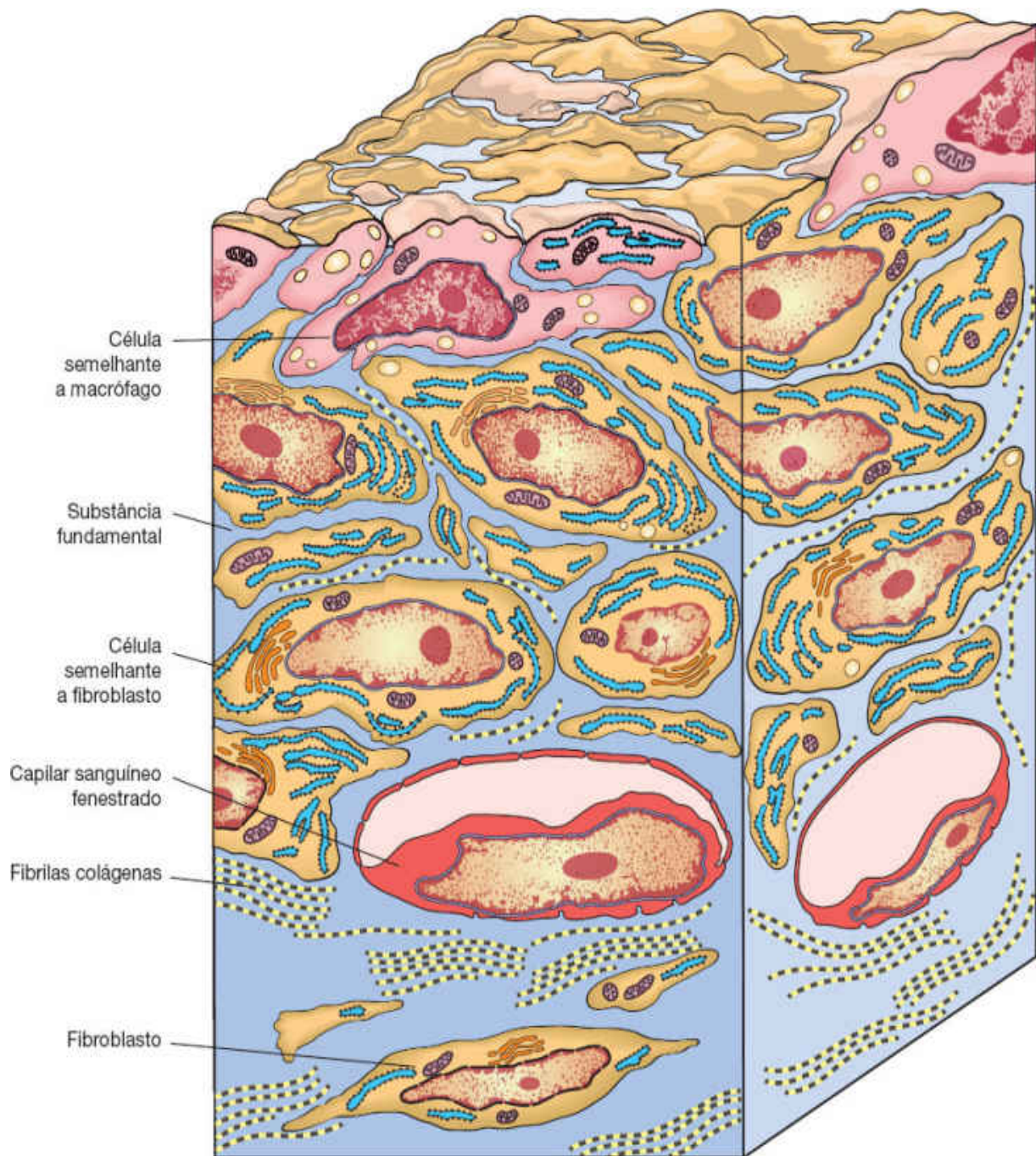



FIGURA 8.29 Representação tridimensional esquemática da ultraestrutura da membrana sinovial. As células M (semelhantes a macrófagos) e F (semelhantes a fibroblastos) são separadas por pequena quantidade de matriz extracelular do tecido conjuntivo, que, desse modo, fica em contato com o líquido sinovial. Não existe lâmina basal entre o revestimento e o tecido conjuntivo. Os capilares sanguíneos do conjuntivo são fenestrados (célula endotelial com poros), o que

facilita as trocas entre o sangue e o líquido sinovial. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Barland et al., 1962.)

HISTOLOGIA APLICADA

Artrite reumatoide é uma doença crônica autoimune, caracterizada por um processo inflamatório iniciado na membrana sinovial, resultando em deformidade e destruição das estruturas articulares (cartilagens e ossos subjacentes), além de tendões e ligamentos justapostos à articulação. Em geral, acomete pequenas e grandes articulações em associação a manifestações sistêmicas, como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos (coração, pulmões, rins etc.), a morbidade é maior. Acomete mais as mulheres do que os homens, e sua incidência aumenta com a idade. Com a progressão da doença, os pacientes podem desenvolver incapacidade de executar atividades domésticas e profissionais; portanto, o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para prevenir ou impedir lesão articular permanente e irreversível.

BIBLIOGRAFIA

Amizuka N, Hasegawa T, Oda K et al. Histology of epiphyseal cartilage calcification and endochondral ossification. Front Biosci (Elite Ed). 2012; 4:2085-100.

Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. J Cell Biol. 1962; 14:207-20.

Berendsen AD, Olsen BR. Bone development. Bone. 2015; 80:14-8.

Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 1968.

Cohen MM Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. Am J Med Genet A. 2006; 140:2646-706.

Cossermelli W. Reumatologia básica. São Paulo: Sarvier; 1972.

Ducy P, Amling M, Takeda S et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell. 2000; 100:197-207.

Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science. 2000; 289:1501-4.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott, 1969.

Hancox NM. Biology of bone. Cambridge: Cambridge University Press; 1972.

Jay GD, Waller KA. The biology of lubricin: near frictionless joint motion. Matrix Biol. 2014; 39:17-24.

Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8:a021899.

Kollet O, Dar A, Lapidot T. The multiple roles of osteoclasts in host defense: bone remodeling and hematopoietic stem cell mobilization. Annu Rev Immunol. 2007; 25:51-69.

Leeson TS, Leeson CR. Histology. 2. ed. Philadelphia: Saunders; 1970.

Roach HI, Clarke NM. Physiological cell death of chondrocytes in vivo is not confined to apoptosis. New observations on the mammalian growth plate. J Bone Joint Surg Br. 2000; 82:601-13.

Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. Annu Rev Biomed Eng. 2006; 8:455-98.

Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science. 2000; 289:1508-14.

Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science. 2000; 289:1504-8.

Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. J Clin Invest. 2006; 116:1195-201.

Questões múltipla escolha

1) As seguintes estruturas são componentes do tecido ósseo:

a) Matriz não mineralizada, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos

b) Matriz mineralizada, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos

c) Matriz não mineralizada, osteócitos e osteoblastos

d) Matriz não mineralizada, osteoblastos e osteoclastos

e) Matriz mineralizada, osteoblastos e osteoclastos

2) **As características e funções dos osteócitos, osteoblastos e osteoclastos são respectivamente:**

a) Células cuboides com atividade fagocítica; células em atividade de síntese; células achatadas dentro de lacunas com metabolismo baixo

b) Células em atividade de síntese; células achatadas dentro de lacunas com metabolismo baixo; células cuboides com atividade fagocítica

c) Células achatadas dentro de lacunas com metabolismo baixo; células em atividade de síntese; células cuboides com atividade fagocítica

d) Todas são células achatadas que ficam dentro das lacunas e têm variação de atividade metabólica

e) Todas as células têm atividade de síntese e fagocitose

3) Sobre a matriz óssea, assinale a alternativa incorreta:

a) A matriz óssea é composta por uma parte orgânica rica em colágeno tipo I e outra parte inorgânica rica em cálcio

b) Os íons de cálcio formam cristais de hidroxiapatita altamente hidratados

c) A matriz óssea é digerida por osteoclastos

d) Para que ocorra digestão da matriz, os osteoclastos secretam bicarbonato e tornam o meio alcalino

e) Os osteoblastos sintetizam a parte orgânica da matriz, composta por colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas

4) **Periósteo e endósteo formam respectivamente:**

a) Duas camadas fibrosas que revestem o osso

b) Uma camada mais externa com células osteogênicas e uma camada mais interna com fibras colágenas

c) Uma camada superficial que contém fibras colágenas e células osteoprogenitoras e uma camada interna com células osteogênicas

d) Duas camadas totalmente celulares

e) Duas camadas sobrepostas que revestem as cavidades do osso

5) Histologicamente existem dois tipos de tecido ósseo: primário e secundário. Quais alternativas são incorretas?

a) O tecido primário representa um estágio imaturo e é substituído durante o crescimento

b) O tecido secundário também é denominado lamelar devido à presença de camadas concêntricas ao redor de um canal

c) As lamelas do tecido secundário formam os sistemas de Volkmann ou ósteons

d) Os canais centrais são denominados canais de Volkmann; são revestidos por endósteo e preenchidos por fibras colágenas

e) As lamelas se organizam em sistemas circunferenciais interno e externo, e sistemas intermediários, sendo que os últimos representam regiões irregulares

6) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O crânio apresenta ossos chatos, porque esses são formados por ossificação intramembranosa, processo em que vários centros de ossificação substituem o mesênquima preexistente e dão origem a tábuas ósseas

b) A ossificação intramembranosa difere da ossificação endocondral, porque representa um estágio precoce do mesmo processo

c) A ossificação endocondral que ocorre em ossos curtos e longos depende da cartilagem, uma vez que nesse processo um tecido cartilaginoso preexistente e com forma definida serve de molde para a peça óssea

d) A ossificação endocondral ocorre em duas etapas essenciais, na primeira há hipertrofia da cartilagem existente, e na segunda as cavidades são invadidas por capilares sanguíneos

e) Osteócitos representam outro estado de atividade de osteoblastos, porque durante o processo de ossificação os osteoblastos sintetizam a matriz e ficam aprisionados dentro dela

7) Sobre a ossificação de ossos longos é correto afirmar que:

a) O molde cartilaginoso já apresenta regiões que correspondem à diáfise e epífise

b) A região da epífise constitui o centro primário de ossificação

c) A região da diáfise é a primeira a ser ossificada, inicialmente pelo processo intramembranoso

d) O canal medular é formado pela ação de osteoclastos e é preenchido imediatamente por tecido adiposo

e) O centro secundário ocupa a epífise na qual a cartilagem articular será mantida e a cartilagem de conjugação com cinco zonas será substituída gradualmente

8) Quais alternativas são incorretas?

a) O crescimento ósseo pode ocorrer a partir do periósteo e da cartilagem

b) O tecido ósseo não apresenta plasticidade

c) O tecido ósseo funciona como uma reserva de cálcio que é mobilizado por simples transferência dos íons dos cristais para o sangue

d) A vitamina D é importante para a absorção de cálcio no intestino

e) Diversos hormônios atuam sobre o tecido ósseo e podem levar a uma deficiência de cálcio, como observado na osteoporose

9) Para estudar a organização do tecido ósseo:

a) Só podemos usar a técnica de desgaste, com preparação de fatias muito finas

b) Só podemos fazer cortes histológicos a partir do material descalcificado

c) Podemos utilizar o desgaste (lâminas finas calcificadas) e cortes (tecido descalcificado)

d) Após a descalcificação e o corte, podemos utilizar coloração com hematoxilina e eosina, como na Figura 8.4

e) Após a descalcificação e corte, podemos utilizar coloração com hematoxilina e eosina, como na Figura 8.3

9 TECIDO NERVOSO

INTRODUÇÃO

Durante a evolução dos metazoários, surgiram dois sistemas de integração para coordenar as funções dos vários órgãos especializados que se desenvolveram nesses animais: o sistema nervoso e o endócrino. O tecido nervoso apresenta dois componentes principais: os neurônios, que são células com prolongamentos, e vários tipos de células da glia ou da neuróglia, que sustentam os neurônios e participam de funções importantes para a sua atividade.

O tecido nervoso é distribuído pelo organismo, interligando-se e formando uma rede de comunicações, que constitui o sistema nervoso. Anatomicamente, esse sistema é dividido em: sistema nervoso central (SNC), formado pelo encéfalo e pela medula espinal, e sistema nervoso periférico (SNP), formado pelos nervos e por pequenos agregados de células nervosas denominados gânglios nervosos (Figura 9.1). Os nervos são constituídos basicamente por prolongamentos dos neurônios, cujos corpos celulares se situam no SNC ou nos gânglios nervosos.

No SNC os corpos celulares dos neurônios e os seus prolongamentos concentram-se em locais diferentes. Isso faz com que sejam reconhecidas no encéfalo e na medula espinal duas porções distintas, denominadas, respectivamente, substância cinzenta e substância branca.

Os neurônios têm a propriedade de responder a sinalizações (“estímulos nervosos”) com modificações da diferença de potencial elétrico que existe entre as superfícies externa e interna da sua membrana celular. Uma vez obedecidas certas condições, o estímulo pode propagar-se ao longo da membrana dos prolongamentos dos neurônios. Essa propagação constitui o que se

denomina impulso nervoso, cuja função é transmitir sinalizações a outros neurônios, células musculares ou glandulares.

Os neurônios formam circuitos por meio de seus numerosos prolongamentos. Da mesma maneira que os circuitos eletrônicos, os circuitos ou redes neuronais são de diversos tamanhos e complexidades. Na maioria das vezes, dois ou mais circuitos interagem para executar uma função. Muitos circuitos elementares comunicam-se em grau crescente de complexidade para desempenhar funções cada vez mais complexas.

As funções fundamentais do sistema nervoso são: (1) receber e transmitir informações oriundas de outros neurônios e de estímulos sensoriais representados por calor, luz, energia mecânica e modificações químicas do ambiente externo e interno; (2) analisar, organizar e coordenar, direta ou indiretamente, o funcionamento de quase todas as funções do organismo, dentre as quais as motoras, viscerais, endócrinas e psíquicas. Assim, o sistema nervoso estabiliza as condições intrínsecas do organismo, como pressão sanguínea, tensão de oxigênio (O_2) e de gás carbônico (CO_2), teor de glicose, de hormônios e pH do sangue, além de participar dos padrões de comportamento, como os relacionados com alimentação, reprodução, defesa e interação com outros seres vivos.

NEURÔNIOS

As células nervosas ou neurônios são responsáveis pela recepção e pelo processamento de informações, atividades que terminam com a transmissão de sinalização por meio da liberação de neurotransmissores e de outras moléculas informacionais.

Dessa maneira, influenciam diversas atividades do organismo. Os neurônios são formados pelo corpo celular, ou pericário, constituído pelo núcleo e por parte do citoplasma. O pericário emite prolongamentos, cujo volume total é geralmente maior do que o do corpo celular.

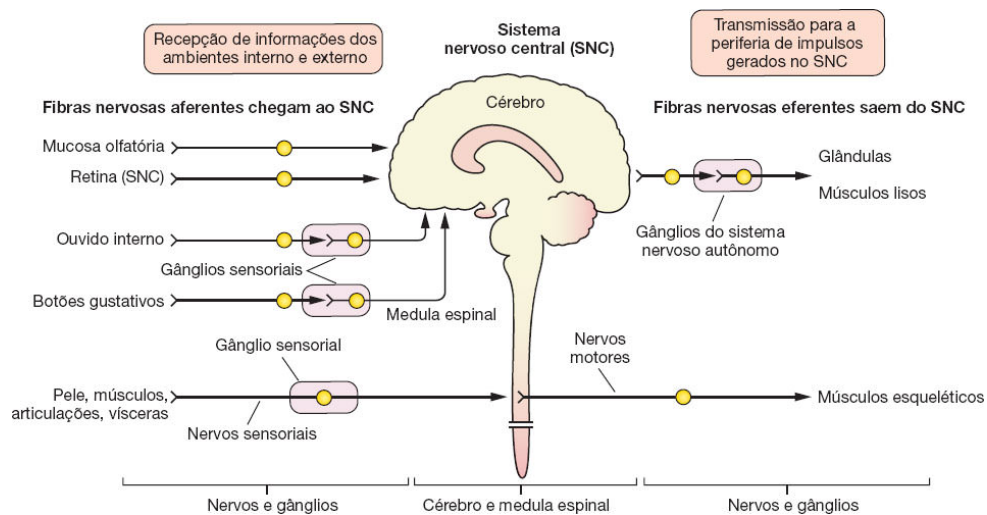



FIGURA 9.1 Organização geral anatômica e funcional do sistema nervoso.

Os neurônios têm morfologia complexa, mas quase todos apresentam três componentes (Figura 9.2):

- Dendritos, prolongamentos cujo diâmetro diminui à medida que se afastam do pericário. São ramificados e numerosos e constituem o principal local para receber os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais ou de outros neurônios
- Corpo celular ou pericário, que é o centro trófico da célula, onde se concentram organelas, e que também é capaz de receber estímulos

- Axônio, prolongamento único, de diâmetro constante na maior parte de seu percurso e ramificado em sua terminação. É especializado na condução de impulsos que transmitem informações do neurônio para outras células (nervosas, musculares, glandulares).

As dimensões e a forma das células nervosas e seus prolongamentos são muito variáveis (Figura 9.3). O corpo celular pode ser esférico, piriforme ou anguloso. Em geral, as células nervosas são grandes, podendo o corpo celular medir até 150 μm de diâmetro. Uma célula com essa dimensão, quando isolada, é visível a olho nu. Todavia, os neurônios denominados células granulosas do cerebelo estão entre as menores células dos mamíferos, tendo seu corpo celular 4 a 5 μm de diâmetro.

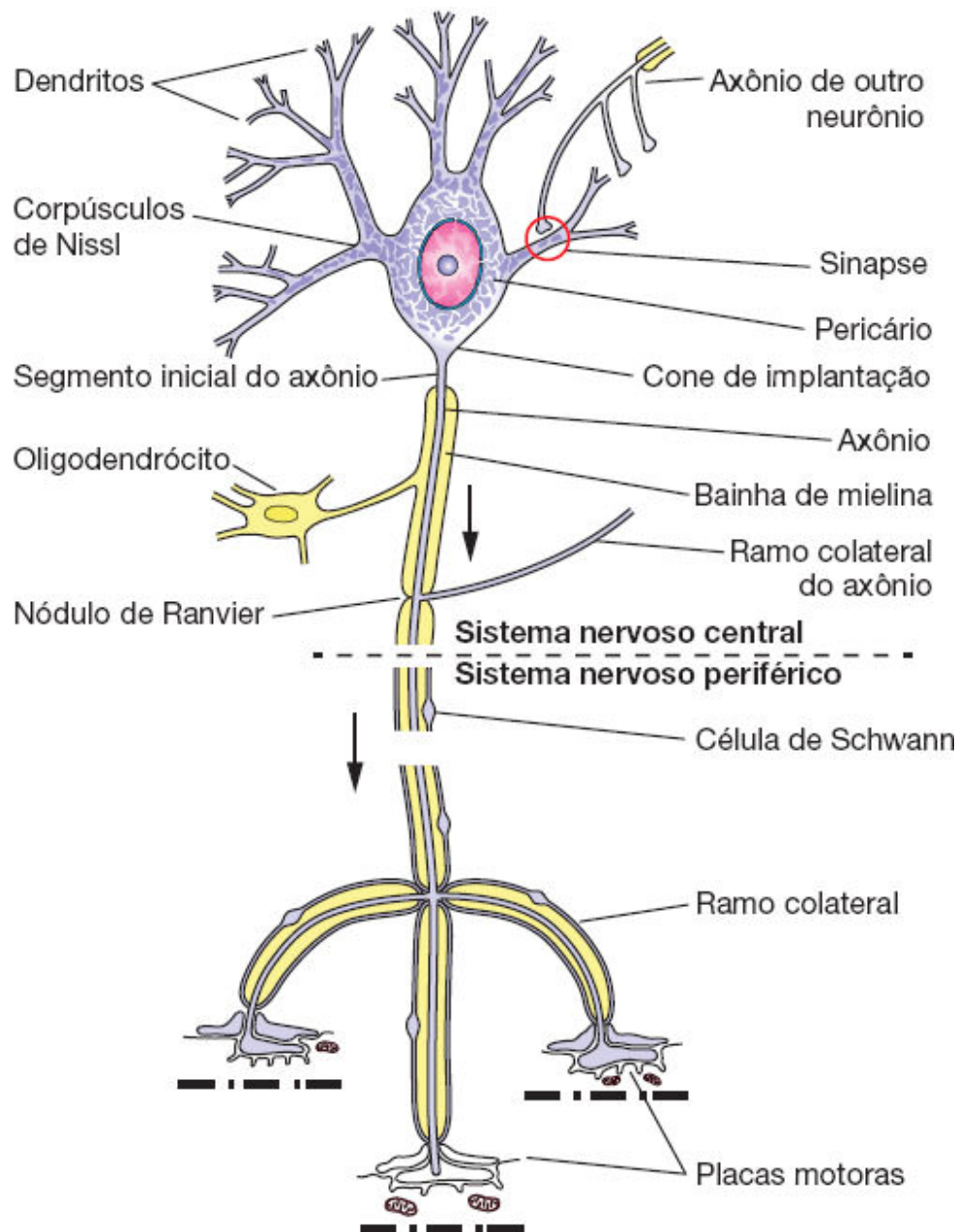



FIGURA 9.2 Componentes de um neurônio motor. Seu corpo celular, ou pericário, contém um núcleo grande, de cromatina frouxa e pouco corado, com um nucléolo bem visível. No pericário há corpúsculos de Nissl (ergastoplasma), encontrados também nos dendritos mais grossos. Um axônio de outro neurônio com três botões sinápticos está indicado. Observe os diversos segmentos do axônio, que termina em três placas motoras que transmitem o impulso nervoso para as fibras musculares esqueléticas.

De acordo com sua morfologia, os neurônios podem ser classificados nos seguintes tipos (Figura 9.4):

- Neurônios bipolares, que têm um dendrito e um axônio
- Neurônios multipolares, que apresentam vários dendritos e um axônio
- Neurônios pseudounipolares, que apresentam junto ao corpo celular um prolongamento único que logo se divide em dois, dirigindo-se um ramo para a periferia e outro para o SNC.

Os neurônios pseudounipolares aparecem na vida embrionária sob a forma de neurônios bipolares, com um axônio e um dendrito originando-se de extremidades opostas do pericário. Durante o desenvolvimento, os dois prolongamentos se aproximam e se fundem por um pequeno percurso próximo ao pericário. Estes, por suas características morfológicas e eletrofisiológicas, são considerados axônios, mas as arborizações terminais de um dos seus ramos recebem estímulos e funcionam como dendritos. Neste tipo de neurônio, a informação captada pelos dendritos transita diretamente para a terminação axonal, sem passar pelo corpo celular.

A maioria dos neurônios é multipolar; os bipolares são encontrados nos gânglios coclear e vestibular, na retina e na mucosa olfatória. Neurônios pseudounipolares são vistos nos gânglios espinais, que são gânglios sensoriais situados nas raízes dorsais dos nervos espinais, e também nos gânglios cranianos.

Os neurônios podem ainda ser classificados segundo a sua função. Os motores controlam órgãos efetores, tais como glândulas exócrinas e endócrinas e fibras musculares. Os sensoriais recebem estímulos sensoriais do meio ambiente e do próprio organismo. Os interneurônios estabelecem conexões entre neurônios, sendo,

portanto, fundamentais para a formação de circuitos neuronais desde os mais simples até os mais complexos.

Durante a evolução dos mamíferos ocorreu grande aumento no número e na complexidade de associações de interneurônios. Assim, as funções mais complexas e de mais alto nível do sistema nervoso dependem das interações de redes diversas de prolongamentos de muitos neurônios.

No SNC os corpos celulares dos neurônios localizam-se somente na substância cinzenta. A substância branca não apresenta pericários, mas apenas prolongamentos deles. No SNP os pericários são encontrados em gânglios e em alguns órgãos sensoriais, como a mucosa olfatória.

CORPO CELULAR

O corpo celular, ou pericário, é a porção do neurônio que contém o núcleo e o citoplasma que envolve o núcleo (ver Figuras 9.2, 9.5 e 9.6). É, principalmente, um centro trófico, mas também tem função receptora e integradora de estímulos, recebendo estímulos excitatórios ou inibitórios produzidos em outras células nervosas.

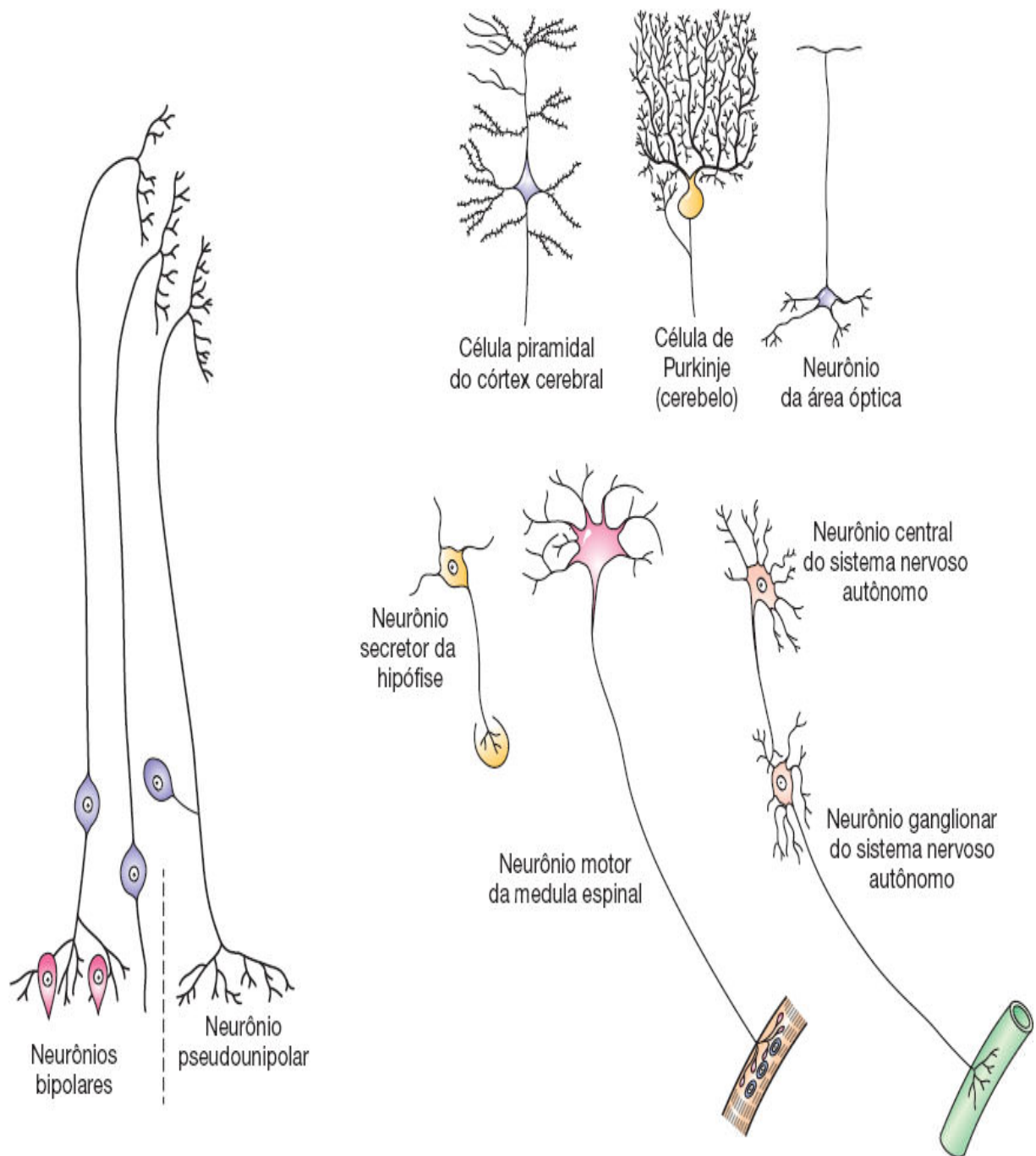



FIGURA 9.3 Exemplos de diferentes modos de organização estrutural de neurônios.

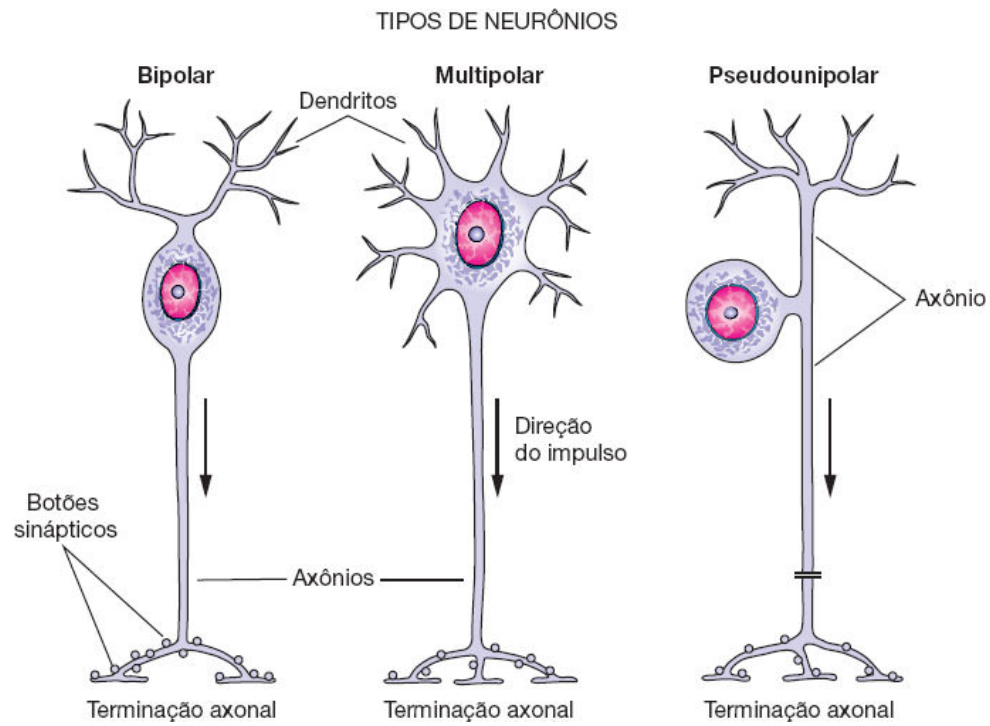



FIGURA 9.4 Exemplos da organização de dendritos e axônios em diferentes tipos de neurônios.

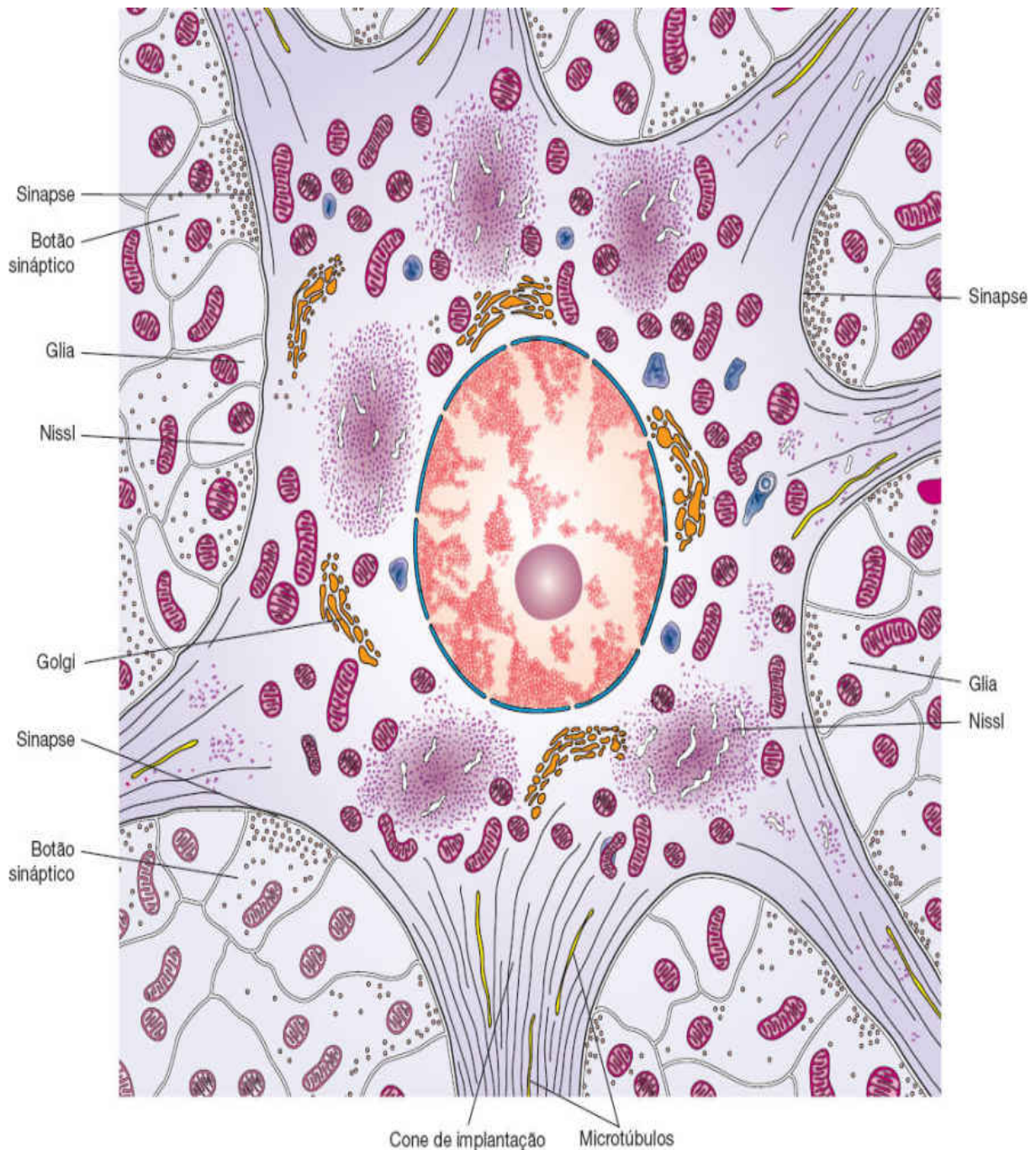



FIGURA 9.5 A figura representa um neurônio como é observado por microscopia eletrônica de transmissão. Sua superfície é completamente coberta por terminações sinápticas de outros neurônios, ou por prolongamentos de células da glia. No pericário há grande quantidade de retículo endoplasmático granuloso e ribossomos, que são observados na microscopia óptica como substância de Nissl. O prolongamento do neurônio na parte inferior da figura é o segmento inicial e o cone de implantação do axônio. Os outros prolongamentos

da célula são dendritos. Note a ausência de material extracelular entre células e entre seus prolongamentos.

Na maioria dos neurônios o núcleo é esférico e aparece pouco corado, pois seus cromossomos são muito distendidos, indicando a alta atividade sintética dessas células. Cada núcleo tem, em geral, apenas um nucléolo, grande e central. No sexo feminino, próximo ao nucléolo ou à membrana nuclear, observa-se cromatina sexual sob a forma de um grânulo esférico. Ela é constituída por um cromossomo X que permanece condensado e inativo na interfase (ver Capítulo 3, *Núcleo Celular*).

O corpo celular dos neurônios (ver Figura 9.5) é rico em retículo endoplasmático granuloso, que forma agregados de cisternas paralelas, entre as quais existem numerosos polirribossomos livres. Esses conjuntos de cisternas e ribossomos são vistos ao microscópio óptico como manchas basófilas espalhadas pelo citoplasma, os corpúsculos de Nissl (ver Figuras 9.2, 9.5 e 9.6).

A quantidade de retículo endoplasmático granuloso varia com o tipo e o estado funcional dos neurônios, sendo mais abundante nos maiores, particularmente nos motores. O complexo de Golgi localiza-se exclusivamente no pericário e é formado por vários grupos de cisternas localizados em torno do núcleo (ver Figura 9.5). As mitocôndrias existem em quantidade moderada no pericário, mas são encontradas em grande número nas terminações axonais.

Os neurofilamentos são filamentos intermediários (10 nm de diâmetro), abundantes tanto no pericário como nos prolongamentos. Em preparados submetidos a técnicas de impregnação pela prata, eles se aglutinam, e ocorre sobre eles a

deposição de prata metálica, constituindo as neurofibrilas visíveis ao microscópio óptico. O citoplasma do pericário e dos prolongamentos também apresenta microtúbulos semelhantes aos encontrados em outros tipos celulares.

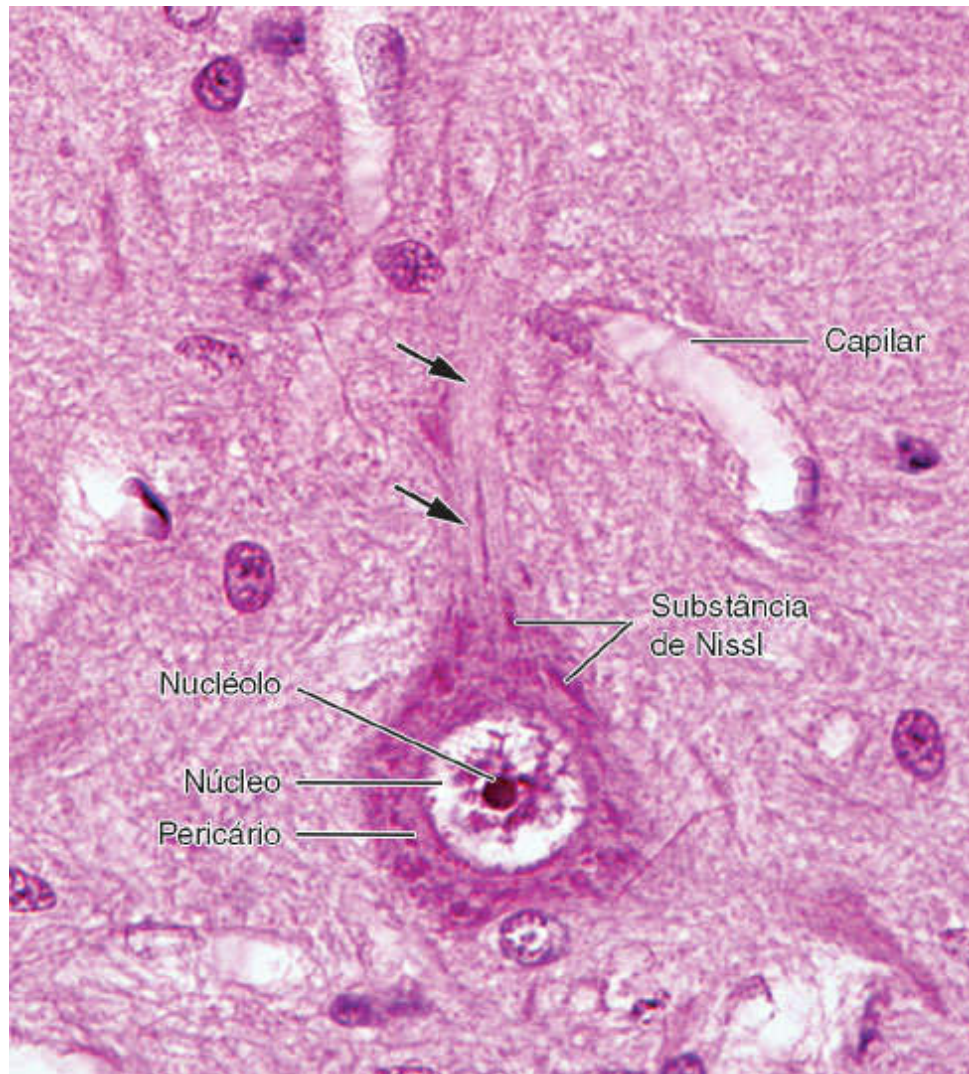



FIGURA 9.6 Neurônio. Observe seus componentes principais. As *setas* indicam um espesso prolongamento. O tecido em torno do neurônio é constituído por grande quantidade de prolongamentos de outros neurônios e de células da glia, que não podem ser individualizados neste tipo de preparado. Os outros núcleos pertencem, em sua maioria, a células da glia e, em menor número, a células endoteliais de capilares. (Microscopia óptica. Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.)

Em determinados locais, os pericários contêm grânulos de melanina, pigmento de significado funcional ainda desconhecido nesse tipo celular. Outro pigmento às vezes encontrado nos corpos celulares dos neurônios é a lipofuscina de cor parda, que contém lipídios e se acumula ao longo da idade. Acredita-se que ela consista em resíduos de material parcialmente digerido pelos lisossomos.

DENDRITOS

A maioria das células nervosas tem numerosos dendritos, que aumentam consideravelmente a superfície celular, tornando possível receber impulsos trazidos por numerosas terminações axonais de outros neurônios (ver Figuras 9.2 e 9.4). Calcula-se que até 200 mil terminações de axônios estabeleçam contato funcional com os dendritos de uma única célula de Purkinje (ver Figura 9.3). Os neurônios que têm um só dendrito (bipolares) são pouco frequentes e localizam-se somente em algumas regiões específicas. Ao contrário dos axônios, que mantêm o diâmetro constante ao longo de seu comprimento, os dendritos tornam-se mais finos à medida que se ramificam, como os galhos de uma árvore (ver Figura 9.2).

A composição do citoplasma da base dos dendritos, próximo ao pericário, é semelhante à do corpo celular; porém, não há complexo de Golgi.

A maioria dos impulsos que chegam a um neurônio é recebida por pequenas projeções dos dendritos, os espinhos dendríticos. São formados por uma parte alongada presa ao dendrito e terminam com uma pequena dilatação. Os espinhos medem de 1 a

3 μm de comprimento e menos de 1 μm de diâmetro. Os espinhos dendríticos são muito numerosos e um importante local de recepção de sinalização (impulsos nervosos) que chega à membrana dos dendritos.

AXÔNIOS

Cada neurônio emite um único axônio, cilindro de comprimento e diâmetro que dependem do tipo de neurônio. Na maior parte de sua extensão, os axônios têm um diâmetro constante e não se ramificam abundantemente, ao contrário do que ocorre com os dendritos. Alguns axônios são curtos, mas, na maioria dos casos, são mais longos do que os dendritos das mesmas células. Os axônios das células motoras da medula espinal que inervam os músculos do pé de um adulto, por exemplo, podem ter mais de 1 m de comprimento.

Geralmente, o axônio se origina de uma pequena formação cônica que se projeta do corpo celular, denominada cone de implantação (ver Figuras 9.2 e 9.5). O trecho do axônio que parte do cone de implantação, denominado segmento inicial, não é recoberto por mielina (ver Figura 9.2). É um trecho curto, mas muito importante para a geração do impulso nervoso, fato que se deve à existência de grande quantidade de canais iônicos para Na^+ em sua membrana plasmática. O segmento inicial recebe muitos estímulos, tanto excitatórios como inibitórios, de cuja somatória pode originar-se um potencial de ação. A propagação do potencial de ação ao longo da membrana do axônio constitui o impulso nervoso (ver adiante).

O citoplasma do axônio, ou axoplasma, é muito pobre em organelas. Tem poucas mitocôndrias, algumas cisternas do retículo endoplasmático liso e muitos microfilamentos e microtúbulos. A ausência de retículo endoplasmático granuloso e de polirribossomos demonstra que o axônio é mantido pela atividade sintética do pericário.

Muitos axônios originam ramificações em ângulo reto próximo a sua terminação, denominadas colaterais (ver Figura 9.2). Em geral, a terminação é muito ramificada e se chama telodendro. Nele se concentram pequenas dilatações do citoplasma, denominadas botões sinápticos ou botões terminais (ver Figura 9.4), em que se acumulam sinalizadores químicos e os axônios estabelecem sinapses com outras células.

Existe um movimento muito ativo de moléculas e organelas ao longo dos axônios. O centro de produção de proteínas é o pericário, e as moléculas sintetizadas migram pelos axônios, movimento chamado fluxo anterógrado. Este fluxo tem diversas velocidades, mas há duas correntes principais: uma rápida (centenas de milímetros por dia) e outra lenta (poucos milímetros por dia).

Além do fluxo anterógrado, existe também um transporte de substâncias em sentido contrário, o fluxo retrógrado, que leva moléculas diversas para serem reutilizadas no corpo celular. Este fluxo é utilizado em neurofisiologia para estudar o trajeto das fibras nervosas, injetando-se peroxidase ou outro marcador nas regiões com terminais axônicos e examinando-se para onde foi transportado o marcador após a injeção.

PARA SABER MAIS

Microtúbulos e proteínas motoras são responsáveis pelos fluxos axonais. As proteínas motoras prendem vesículas, organelas ou moléculas e transitam com a sua “carga” sobre os microtúbulos. Uma delas é a dineína, que toma parte no fluxo retrógrado; a outra é a cinesina, que participa do fluxo anterógrado. Ambas também atuam como ATPases, que rompem uma ligação do trifosfato de adenosina (ATP), liberando energia necessária para o movimento.

HISTOLOGIA APLICADA

O fluxo retrógrado pode levar moléculas e partículas estranhas e prejudiciais para o corpo celular situado no SNC. É por essa via, por exemplo, que o vírus da raiva, depois de penetrar os nervos, é transportado para o corpo das células nervosas, provocando uma encefalite muito grave.

POTENCIAL DE MEMBRANA

Quando a diferença de voltagem (diferença de potencial) é medida no interior e no exterior das células, observa-se um valor de cerca de –65 mV (dependendo do neurônio, pode ser de –40 a –80 mV), porque o interior da membrana plasmática é negativo em relação ao seu exterior. Essa diferença de potencial é denominada potencial de repouso, que resulta da existência de diferentes cargas elétricas entre uma e outra superfície da membrana.

O potencial de repouso depende da presença de moléculas carregadas eletricamente, assim como de diferentes tipos e

concentrações de íons em um lado e outro da membrana plasmática. Há, por exemplo, uma concentração maior de sódio (Na^+) no exterior da célula e de potássio (K^+) no interior. O potencial de repouso é mantido, em grande parte, por canais iônicos e bombas de transporte iônico. Assim, de modo simplificado, pode-se dizer que Na^+ é transportado continuamente para fora da célula e K^+ para dentro.

Estímulos locais sobre a membrana plasmática de um neurônio, causados por sinalização transmitida nas sinapses, podem provocar a entrada de íons e a consequente despolarização e/ou inversão da polaridade do potencial de repouso no local da recepção da sinalização. Os neurônios geralmente recebem grandes quantidades de estímulos em sua membrana plasmática, tanto excitatórios como inibitórios. A somatória dessas sinalizações ocorridas na membrana dos dendritos e do pericário pode resultar na produção de um pico de despolarização denominado potencial de ação, cuja característica mais relevante é a sua propagação ao longo da membrana plasmática do axônio.

O potencial de ação se forma pela entrada súbita de íons Na^+ em um local da membrana, alterando a polarização local. Na maioria das vezes, ele é gerado no segmento inicial dos axônios, e sua propagação resulta da entrada sequencial de íons Na^+ ao longo da membrana. No entanto, em cada parte da membrana, logo após a passagem do potencial de ação e a entrada local de Na^+, ocorre a reversão do potencial, com seu retorno ao potencial de repouso, e os íons Na^+ rapidamente são transportados para fora da célula por meio de bombas e transportadores. A reversão do potencial de ação em um potencial de repouso também se propaga ao longo da membrana em seguida à onda de propagação do potencial de ação. A duração de todo esse processo é de cerca de 5 ms.

A chegada do potencial de ação à terminação axonal provoca vários eventos, que resultam na transmissão de informação a outra célula por intermédio de uma estrutura denominada sinapse.

HISTOLOGIA APLICADA

Os anestésicos de ação local atuam sobre os axônios. Seu principal modo de atuação é por bloqueio dos canais de Na^+ da membrana plasmática dos axônios, inibindo o transporte desse íon e, consequentemente, a transmissão do potencial de ação responsável pelo impulso nervoso. Assim, são bloqueados os impulsos que seriam interpretados no cérebro como sensação de dor, pressão, tato e outros.

SINAPSES

As sinapses são locais de grande proximidade entre neurônios, responsáveis pela transmissão unidirecional de sinalização. Há dois tipos: sinapses químicas e sinapses elétricas.

As sinapses elétricas são constituídas por junções do tipo comunicante, que possibilitam a passagem de íons de uma célula para a outra, promovendo, assim, uma conexão elétrica e a transmissão de impulsos. Elas existem em vários locais do SNC, e a transmissão de informação por meio delas é mais rápida, porém com menor possibilidade de controle.

Na sinapse química, também chamada simplesmente de sinapse, que predomina sobre o outro tipo, um sinal representado pela chegada de um potencial de ação (impulso nervoso) ao terminal axonal é transmitido a outra célula por sinalização química.

Esta consiste em moléculas denominadas neurotransmissores, que são liberadas para o meio extracelular por exocitose.

Os neurotransmissores geralmente são sintetizados no corpo celular do neurônio e transportados até os botões sinápticos, onde são armazenados em pequenas vesículas chamadas de vesículas sinápticas (Figuras 9.7 e 9.8). A maioria dos neurotransmissores são aminas, aminoácidos ou pequenos peptídios (neuropeptídios). Porém, outros tipos de moléculas e até compostos inorgânicos, como o gás óxido nítrico, são utilizados pelos neurônios como neurotransmissores.

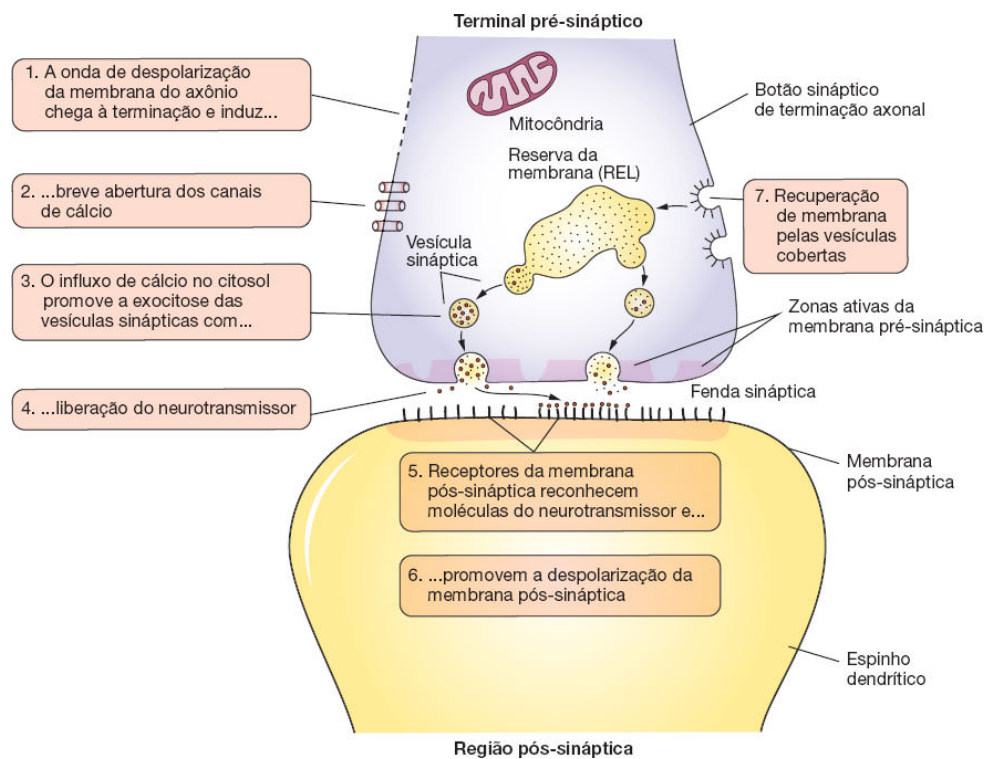



FIGURA 9.7 Principais componentes de uma sinapse química e sequência de eventos que conduzem à transmissão de sinalização para outra célula. REL: retículo endoplasmático liso.

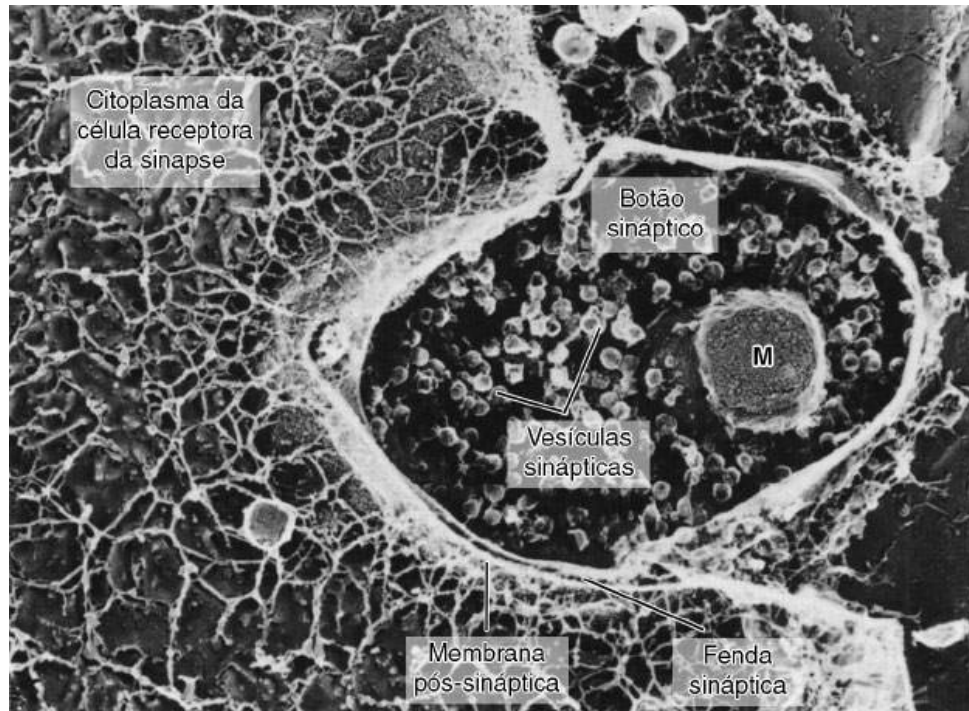



FIGURA 9.8 Sinapse observada por microscopia eletrônica de transmissão em tecido preparado por criomicrotomia. Há um bulbo sináptico localizado junto à membrana de uma célula receptora da sinapse. O bulbo contém numerosas vesículas sinápticas e uma mitocôndria (M). (25.000×. Adaptada, com autorização, de Heuser e Salpeter, 1979.)

Os neurotransmissores são exocitados em um estreito espaço situado entre as células que formam a sinapse e, para que possam agir, devem ser reconhecidos por receptores situados na membrana da célula que recebe a informação. Nessa membrana, os neurotransmissores promovem abertura ou fechamento de canais iônicos, ou desencadeiam uma cascata molecular no citoplasma, que resulta na produção de segundos mensageiros intracelulares.

A sinapse de um axônio com o corpo celular de outro neurônio chama-se axossomática; a sinapse com um dendrito chama-se

axodendrítica; e entre dois axônios chama-se axoaxônica (Figura 9.9).

► Estrutura da sinapse

A sinapse é constituída pelos seguintes componentes: um botão terminal ou sináptico, cuja membrana denomina-se membrana pré-sináptica; a membrana da célula que recebe a sinapse, chamada de membrana pós-sináptica; e um delgado espaço entre a membrana pré e pós-sináptica, a fenda sináptica (ver Figura 9.7).

► Sequência da transmissão de sinalização nas sinapses químicas

A transmissão do impulso nas sinapses químicas está ilustrada na Figura 9.7. A despolarização que se propaga ao longo da membrana celular do axônio alcança o terminal axonal e promove a abertura de canais de cálcio na membrana dos botões sinápticos. Em consequência, há um rápido influxo de cálcio para o citosol do botão sináptico, que provoca o transporte das vesículas sinápticas para a proximidade da membrana pré-sináptica, o qual depende de proteínas motoras, como a quinesina. Na membrana pós-sináptica, as vesículas aderem preferencialmente a regiões da membrana denominadas zonas ativas, devido à atuação de várias moléculas. Nesses locais, ocorre a fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica e a exocitose do neurotransmissor, que se dispõe no estreito espaço da fenda sináptica. A fusão das vesículas depende de várias moléculas, entre as quais proteínas da família SNARE (*soluble NSF attachment protein receptor*).

A cada transmissão de impulso sináptico, centenas de vesículas liberam neurotransmissores no espaço da fenda sináptica, que são reconhecidos por receptores presentes na membrana pós-sináptica. Estes se comportam também como canais iônicos, permitindo a entrada de íons através da membrana pós-sináptica. Este afluxo de íons provoca uma despolarização local da membrana pós-sináptica que pode ser conduzida ao longo da membrana dos dendritos e do pericário do neurônio pós-sináptico. Esse neurônio integra o sinal com muitos outros recebidos simultaneamente de outros neurônios e pode gerar um potencial de ação que é transmitido ao longo do seu axônio em direção às sinapses que esse neurônio estabelece. Assim, de maneira simplificada, pode-se dizer que essa sinapse é do tipo excitatório, e há sinapses que podem inibir a geração de um potencial de ação, as inibitórias (Figura 9.10).

Após seu reconhecimento por receptores, os neurotransmissores são removidos rapidamente da fenda sináptica por degradação enzimática no interior dela, ou são captados por endocitose pela membrana pré-sináptica, podendo ser reutilizados no botão sináptico. Desse modo, a ação dos neurotransmissores é muito curta. O excesso de membrana que se acumula no terminal pré-sináptico após a fusão da membrana das vesículas sinápticas é captado por endocitose para ser reciclado na formação de novas vesículas sinápticas (ver Figura 9.7).

CÉLULAS DA NEURÓGLIA

Sob a designação de neuróglia ou glia incluem-se vários tipos celulares encontrados no SNC ao lado dos neurônios.

Nas lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE), as células da glia não se destacam bem, aparecendo apenas os seus núcleos entre os de dimensões geralmente maiores dos neurônios. Para o estudo da morfologia das células da neuróglia, utilizam-se métodos especiais de impregnação metálica por prata ou ouro.

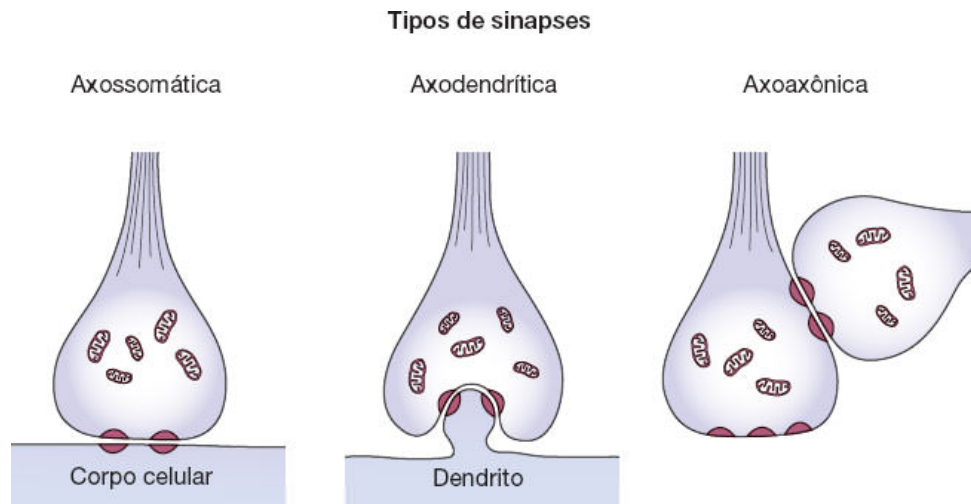



FIGURA 9.9 Exemplos dos principais tipos de sinapses conforme a sua localização nos neurônios participantes da sinalização. Os dois tipos situados à esquerda são os mais comuns, e com menor frequência há sinapses feitas com outros axônios. (Adaptada, com autorização, de Cormack, 1993.)

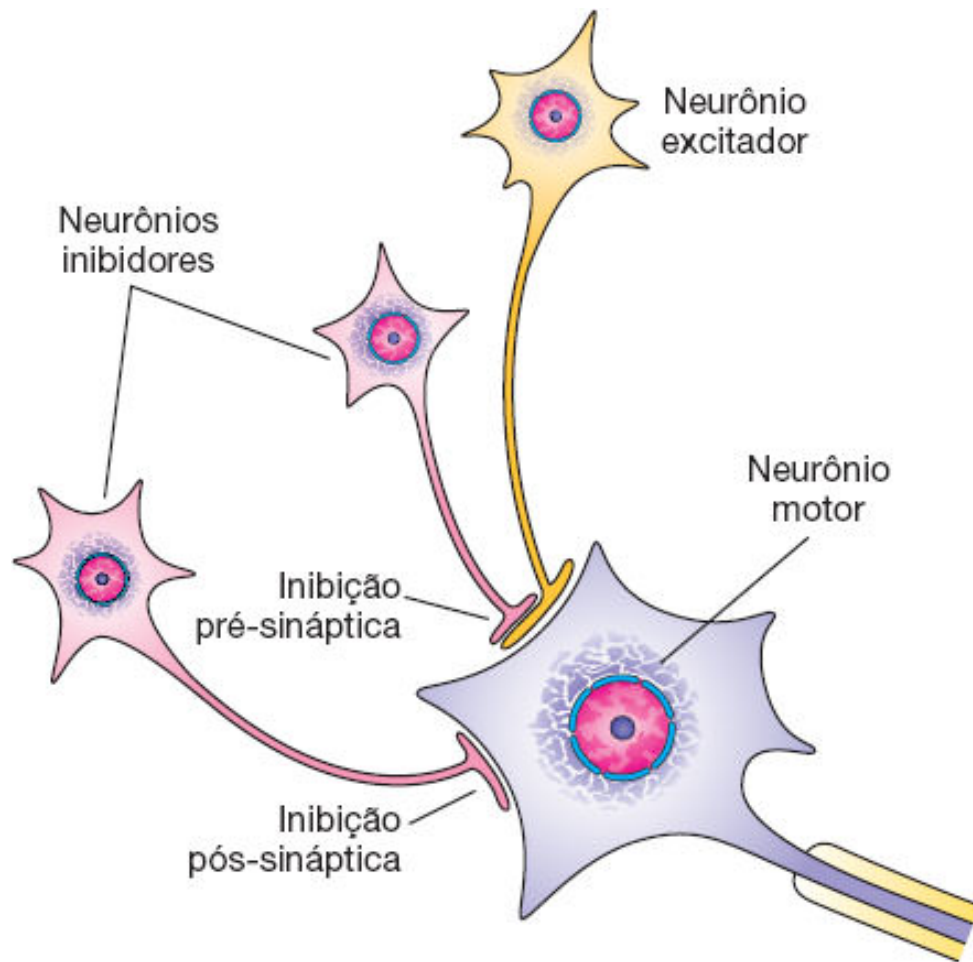



FIGURA 9.10 Exemplos de sinapses excitatórias e inibitórias estabelecidas em um neurônio motor. (Adaptada, com autorização, de Ganong, 1991.)

Calcula-se que no SNC haja 10 células da glia para cada neurônio; no entanto, em virtude do menor tamanho das células da neuróglia, elas ocupam aproximadamente a metade do volume do tecido. O tecido nervoso tem uma quantidade mínima de material extracelular, e as células da glia fornecem um microambiente adequado em torno dos neurônios, desempenhando ainda outras funções.

As várias células da glia são formadas por um corpo celular e por seus prolongamentos. Os seguintes tipos celulares formam o conjunto das células da glia: oligodendrócitos, astrócitos, células ependimárias e células da micróglia (Figura 9.11). Vários autores incluem neste grupo células do SNP que exercem funções similares às da neuróglia: as células de Schwann e as células satélites de neurônios ganglionares.

► Oligodendrócitos e células de Schwann

Os oligodendrócitos (Figura 9.12 A), por meio de seus prolongamentos, que se enrolam várias vezes em volta dos axônios, produzem as bainhas de mielina (Figura 9.13), que isolam os axônios emitidos por neurônios do SNC. Cada oligodendrócito pode emitir inúmeros prolongamentos, e cada um reveste um curto segmento de um axônio. Dessa maneira, ao longo de seu trajeto, um axônio é revestido por uma sequência de prolongamentos de diversos oligodendrócitos.

As células de Schwann, presentes no SNP, têm a mesma função dos oligodendrócitos; no entanto, cada uma delas forma mielina em torno de um curto segmento de um único axônio. Consequentemente, cada axônio do SNP é envolvido por uma sequência de inúmeras células de Schwann. Mais adiante será apresentada com detalhes a função de revestimento de axônios exercida por essas células.

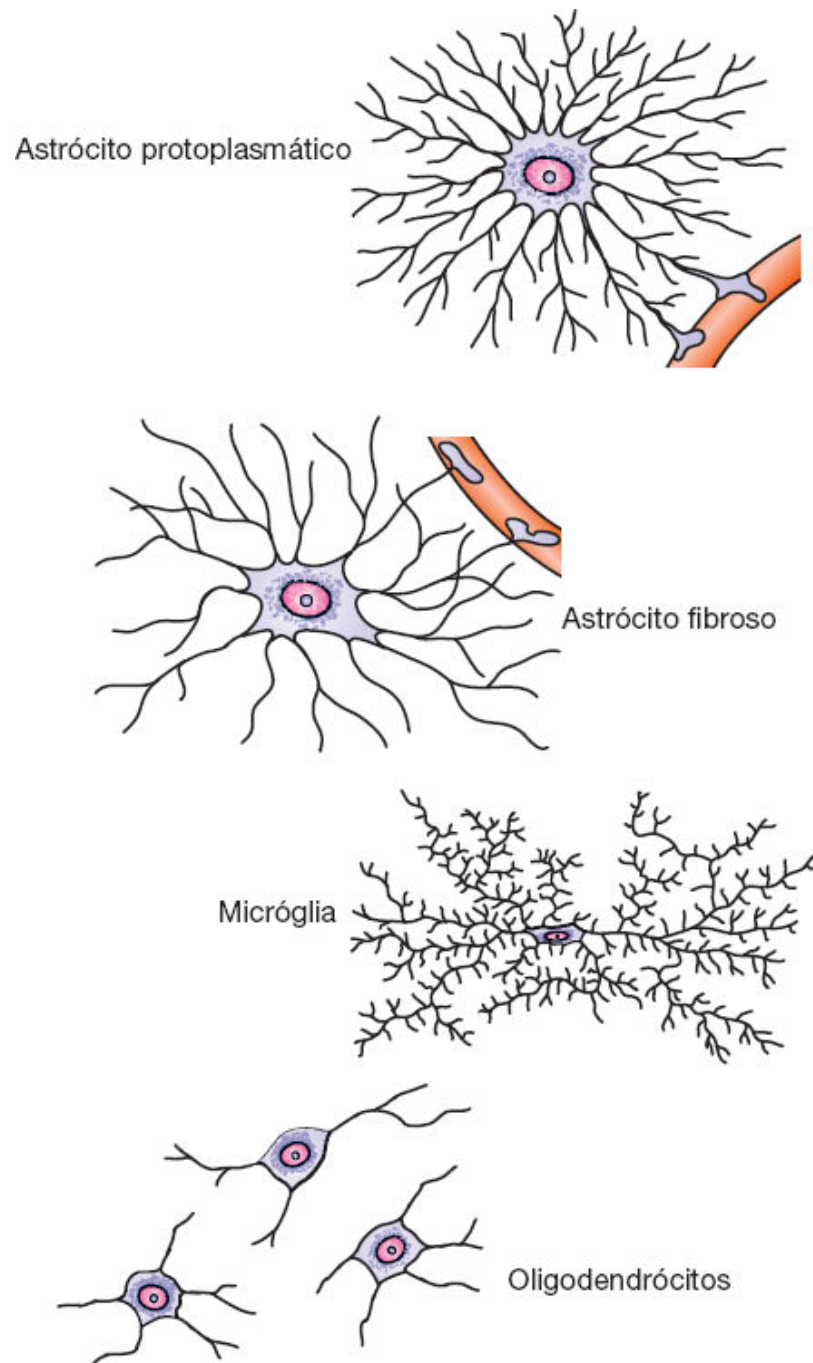



FIGURA 9.11 Principais células da neuróglia. Observe que os astrócitos apresentam pés vasculares apoiados sobre capilares sanguíneos.

Astrócitos

Os astrócitos são células de forma estrelada com múltiplos prolongamentos irradiando do corpo celular. Eles têm muitos feixes de filamentos intermediários constituídos pela proteína fibrilar ácida da glia, os quais são um importante elemento de suporte estrutural dos prolongamentos.

Há dois tipos de astrócitos: fibrosos e protoplasmáticos. Os astrócitos fibrosos têm prolongamentos menos numerosos e mais longos, e se localizam preferencialmente na substância branca (ver Figuras 9.12 B e 9.14). Os astrócitos protoplasmáticos, encontrados principalmente na substância cinzenta, apresentam maior número de prolongamentos, curtos e muito ramificados (ver Figura 9.12 C).

Além da função de sustentação dos neurônios, os astrócitos participam do controle da composição iônica e molecular do ambiente extracelular. Alguns apresentam prolongamentos, chamados de pés vasculares, que se dirigem para capilares sanguíneos e se expandem sobre curtos trechos deles (ver Figuras 9.11, 9.12 e 9.14). Admite-se que esses prolongamentos transfiram moléculas e íons do sangue para os neurônios. Estruturas semelhantes são encontradas também na superfície do SNC, formando uma camada contínua, possivelmente com função de barreira a moléculas e isolamento do SNC.

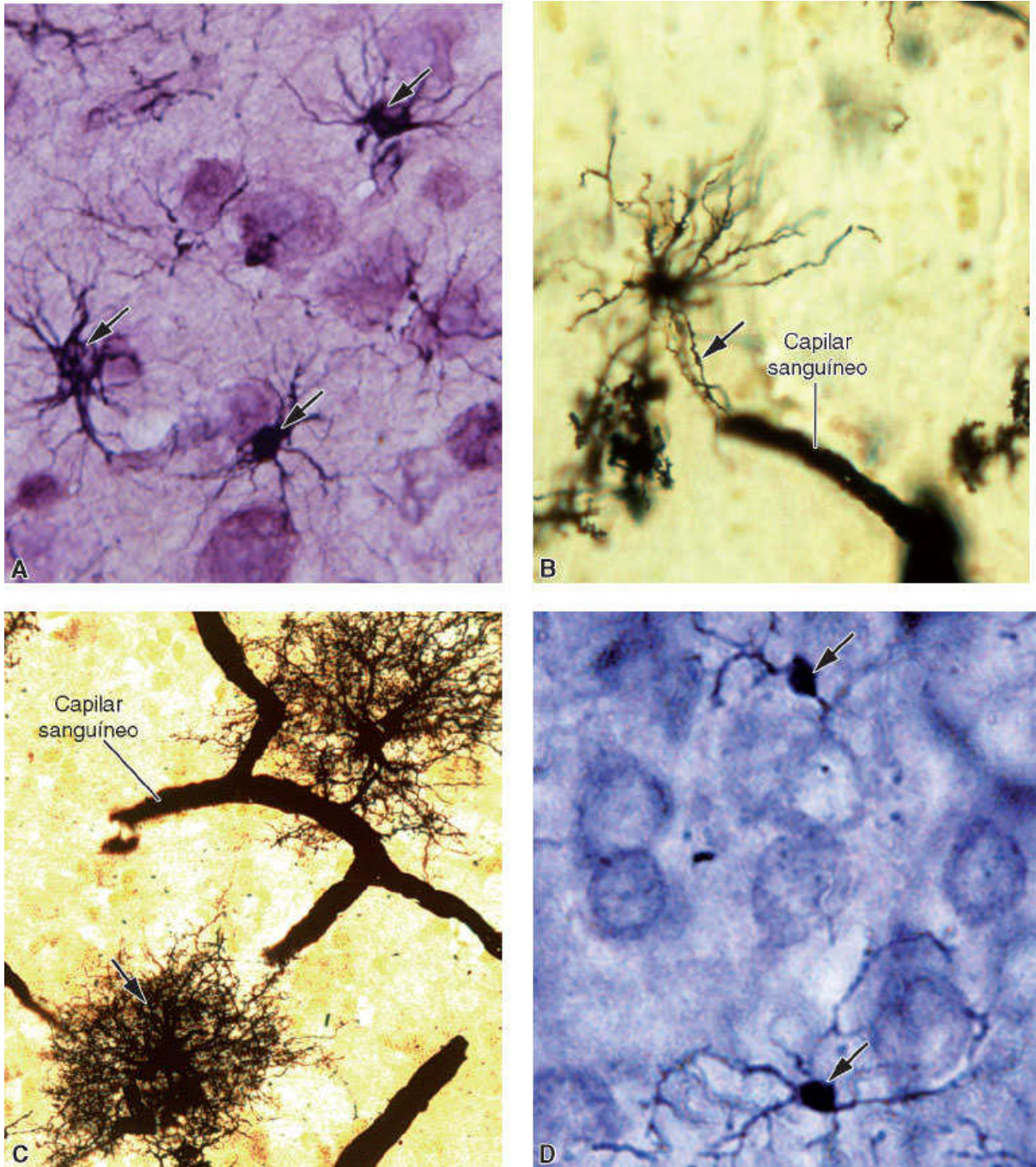



FIGURA 9.12 Células da neuróglia. Cortes de fragmentos de cérebros submetidos a técnicas de impregnação metálica. **A.** Oligodendrócitos (*setas*). **B.** Astrócitos fibrosos, com prolongamentos (pés vasculares) em torno de capilar sanguíneo (*seta*). **C.** Astrócitos protoplasmáticos (*seta*). **D.** Células da micróglia (*setas*). (Microscopia óptica. **A** a **C.** Médio aumento. **D.** Grande aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Os espaços deixados pelos neurônios mortos do SNC em razão de doenças ou acidentes são preenchidos pela proliferação e aumento de número (hiperplasia) e pela hipertrofia (aumento de volume) dos astrócitos, um processo denominado gliose.

Os astrócitos participam da regulação de diversas atividades dos neurônios. Estudos *in vitro* mostraram que os astrócitos têm receptores para norepinefrina, aminoácidos (como o ácido gama-aminobutírico [GABA]), hormônio natriurético, angiotensina II, endotelinas e outras moléculas. A existência de tantos receptores mostra que os astrócitos respondem a sinais químicos muito diversos.

Os astrócitos podem influenciar a atividade e a sobrevivência dos neurônios, graças à sua capacidade de controlar os constituintes do meio extracelular, absorver excessos localizados de neurotransmissores e sintetizar moléculas neuroativas, como peptídios da família do angiotensinogênio e encefalinas (precursores de opioides). Existem evidências experimentais de que eles transportem compostos ricos em energia do sangue para os neurônios e metabolizem glicose até o estado de lactato, que é passado para os neurônios.

Os astrócitos comunicam-se por meio de junções comunicantes, formando uma rede por onde informações podem transitar de um local para outro, alcançando distâncias relativamente grandes dentro do SNC. Por exemplo, por essa rede e pela produção de citocinas, os astrócitos podem interagir com oligodendrócitos e

influenciar a renovação da mielina, tanto em condições normais como patológicas.

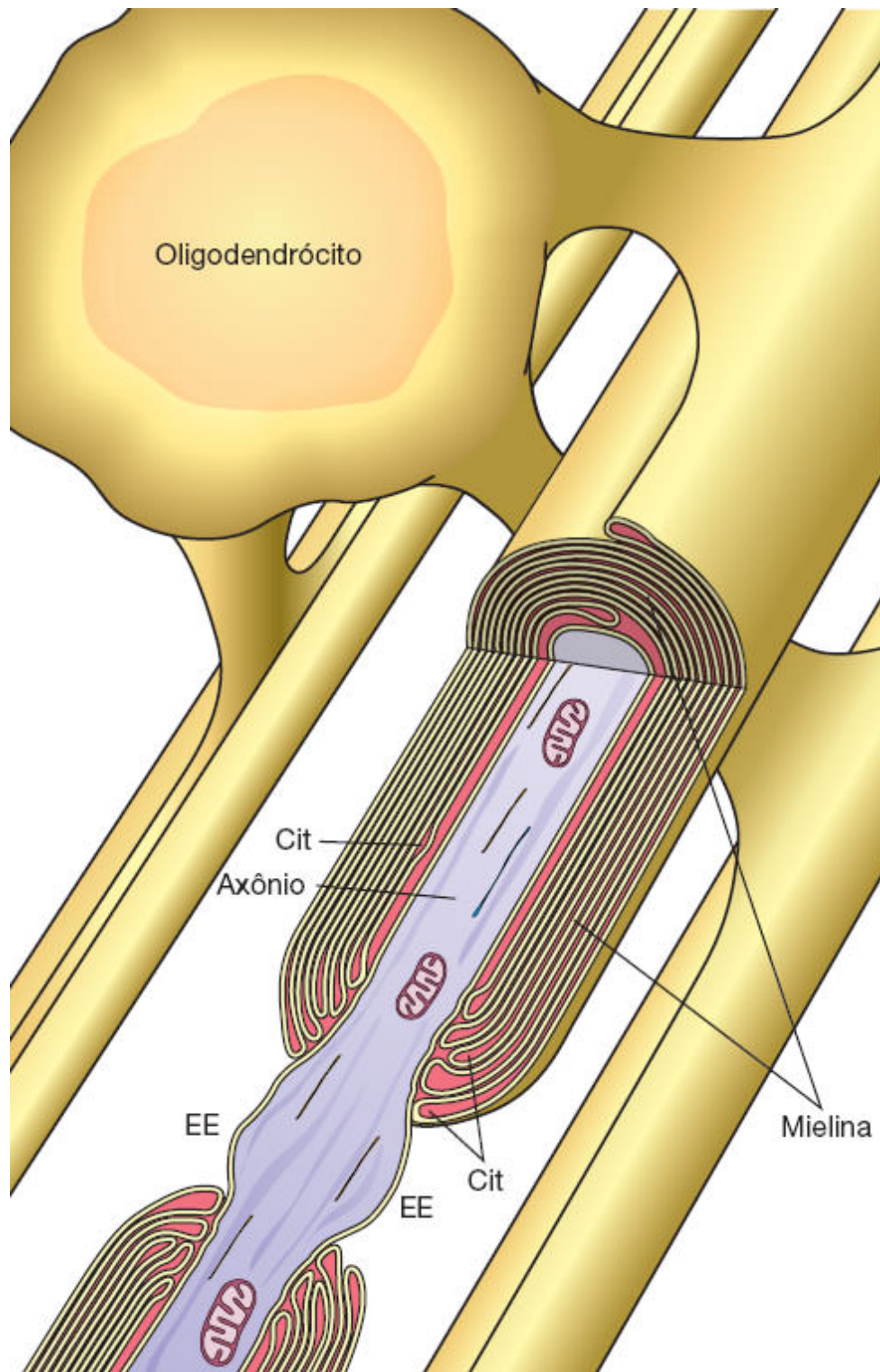



FIGURA 9.13 Os oligodendrócitos emitem vários prolongamentos que se enrolam em torno de segmentos de diferentes axônios, formando bainhas de mielina. Um desses axônios é mostrado em recorte para evidenciar a sua bainha de mielina. Na parte superior esquerda da figura, observa-se a superfície externa do oligodendrócito. Cit: citoplasma do prolongamento; EE: espaço extracelular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bunge et al., 1961.)

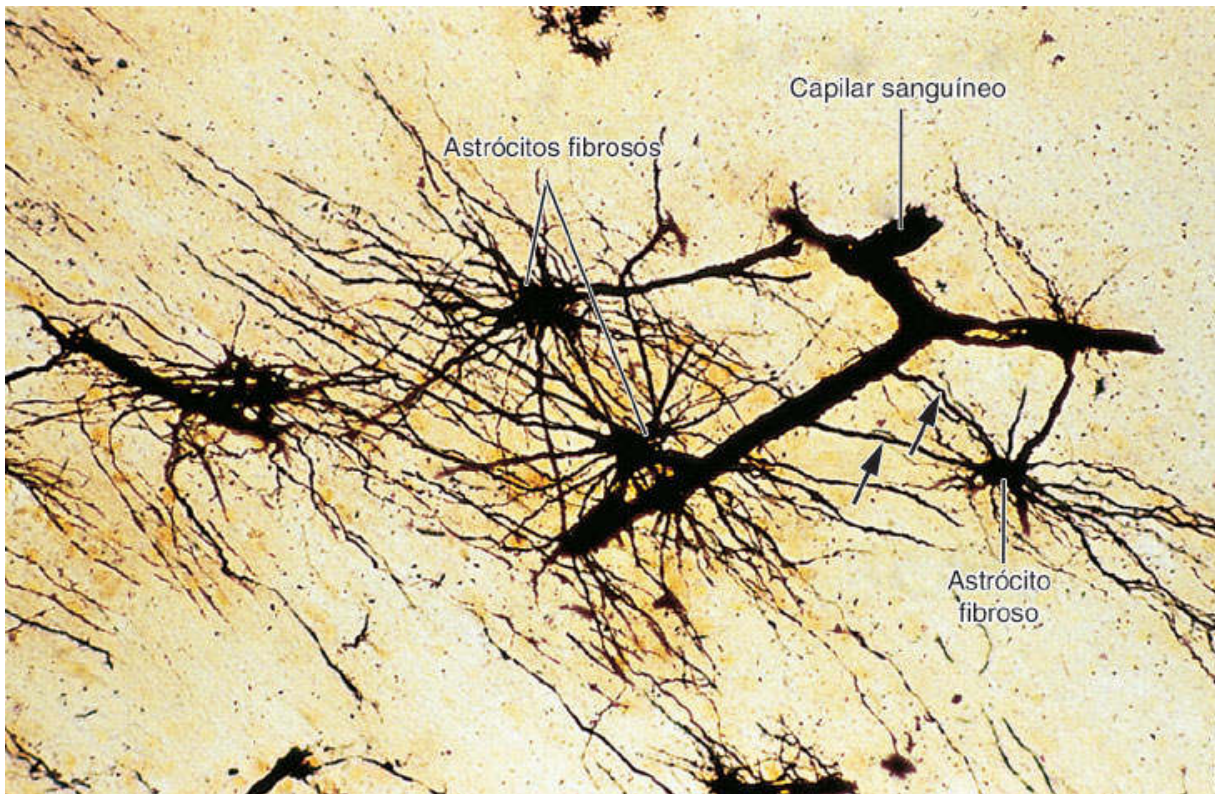



FIGURA 9.14 Corte de cérebro impregnado por prata para demonstração de astrócitos fibrosos. Os prolongamentos dessas células, chamados de pés vasculares, apoiam-se sobre capilares sanguíneos (*setas*). (Microscopia óptica. Método de Del Rio Hortega. Pequeno aumento.)

► Células ependimárias

As células ependimárias são células cúbicas ou colunares que, de maneira semelhante a um epitélio, revestem os ventrículos do cérebro e o canal central da medula espinal (ver adiante). Em alguns locais, as células ependimárias são ciliadas, o que facilita a movimentação do líquido cefalorraquidiano (LCR).

▶ Micróglia

As células da micróglia são pequenas e ligeiramente alongadas, com prolongamentos curtos e irregulares, geralmente emitidos em ângulos retos entre si (ver Figura 9.12 D). Essas células podem ser identificadas nas lâminas histológicas coradas por HE, porque seus núcleos são escuros e alongados, contrastando com os esféricos das outras células da glia. As células da micróglia são fagocitárias e derivam de precursores que provavelmente penetraram no SNC durante a vida intrauterina. Por isso, são consideradas pertencentes ao sistema mononuclear fagocitário. As células da micróglia participam da inflamação e da reparação do SNC. Quando ativadas, elas retraem seus prolongamentos, assumem a forma dos macrófagos e tornam-se fagocitárias e apresentadoras de antígenos (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). A micróglia secreta diversas citocinas reguladoras do processo imunitário e remove os restos celulares que surgem nas lesões do SNC.

HISTOLOGIA APLICADA

Na esclerose múltipla, as bainhas de mielina são destruídas por mecanismo ainda não completamente esclarecido, causando diversos distúrbios neurológicos. Nessa

doença, os restos de mielina são removidos pelas células da micróglia, que têm função semelhante aos macrófagos. Os restos de mielina fagocitados por essas células são digeridos por enzimas lisossômicas.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Uma análise macroscópica do cérebro, do cerebelo e da medula espinal revela que, quando esses órgãos são seccionados a fresco, mostram regiões esbranquiçadas, chamadas, em conjunto, de substância branca, e regiões acinzentadas, que constituem a substância cinzenta (Figura 9.15). Essa diferença de cor se deve principalmente à distribuição da mielina, presente nos axônios mielinizados – principais componentes da substância branca, junto com os oligodendrócitos e outras células da glia.

A substância cinzenta é assim denominada porque mostra uma coloração escura quando observada macroscopicamente. É formada principalmente por corpos celulares dos neurônios, dendritos, porções iniciais não mielinizadas dos axônios e células da glia. A substância cinzenta é o local do SNC onde ocorrem as sinapses entre neurônios.

A substância cinzenta predomina na camada superficial do cérebro, constituindo o córtex cerebral (Figuras 9.16 e 9.17 A), enquanto a substância branca prevalece nas partes mais centrais do órgão (ver Figura 9.17 B). No interior da substância branca, encontram-se vários aglomerados de neurônios, formando ilhas de substância cinzenta denominadas núcleos (p. ex., núcleo caudado, núcleo amigdaloide).

No córtex cerebral a substância cinzenta está organizada em seis camadas diferenciadas pela forma e pelo tamanho dos neurônios. Os neurônios das diversas camadas interagem entre si por meio de complexas redes neuronais.

O tecido nervoso que constitui o cerebelo forma inúmeras pregas chamadas de folhas do cerebelo. No cerebelo, a substância branca se dispõe no centro do órgão e forma os eixos das folhas, enquanto a substância cinzenta se dispõe na periferia, isto é, na superfície das folhas, onde forma o córtex cerebelar (Figura 9.18).

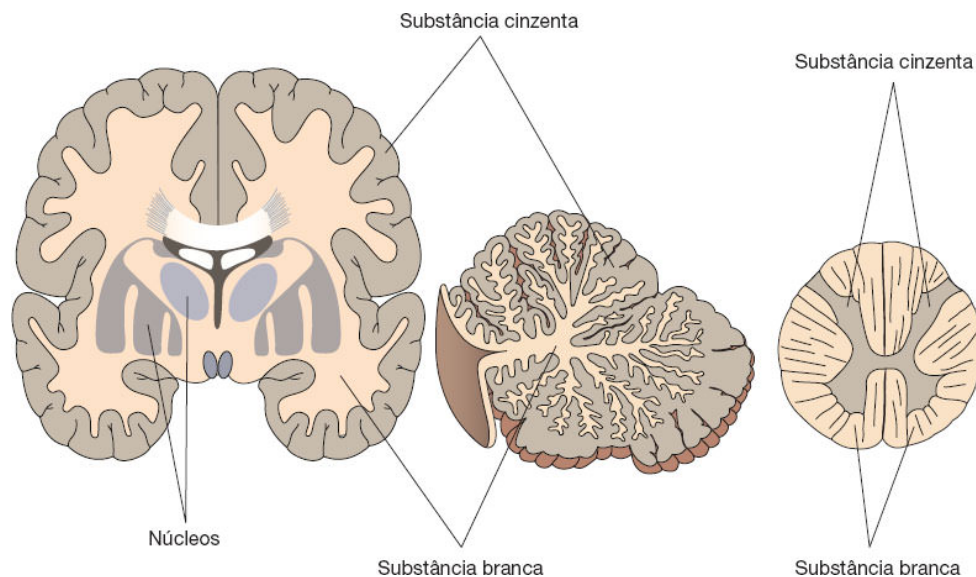



FIGURA 9.15 Distribuição das substâncias cinzenta e branca no cérebro, no cerebelo e na medula espinal.

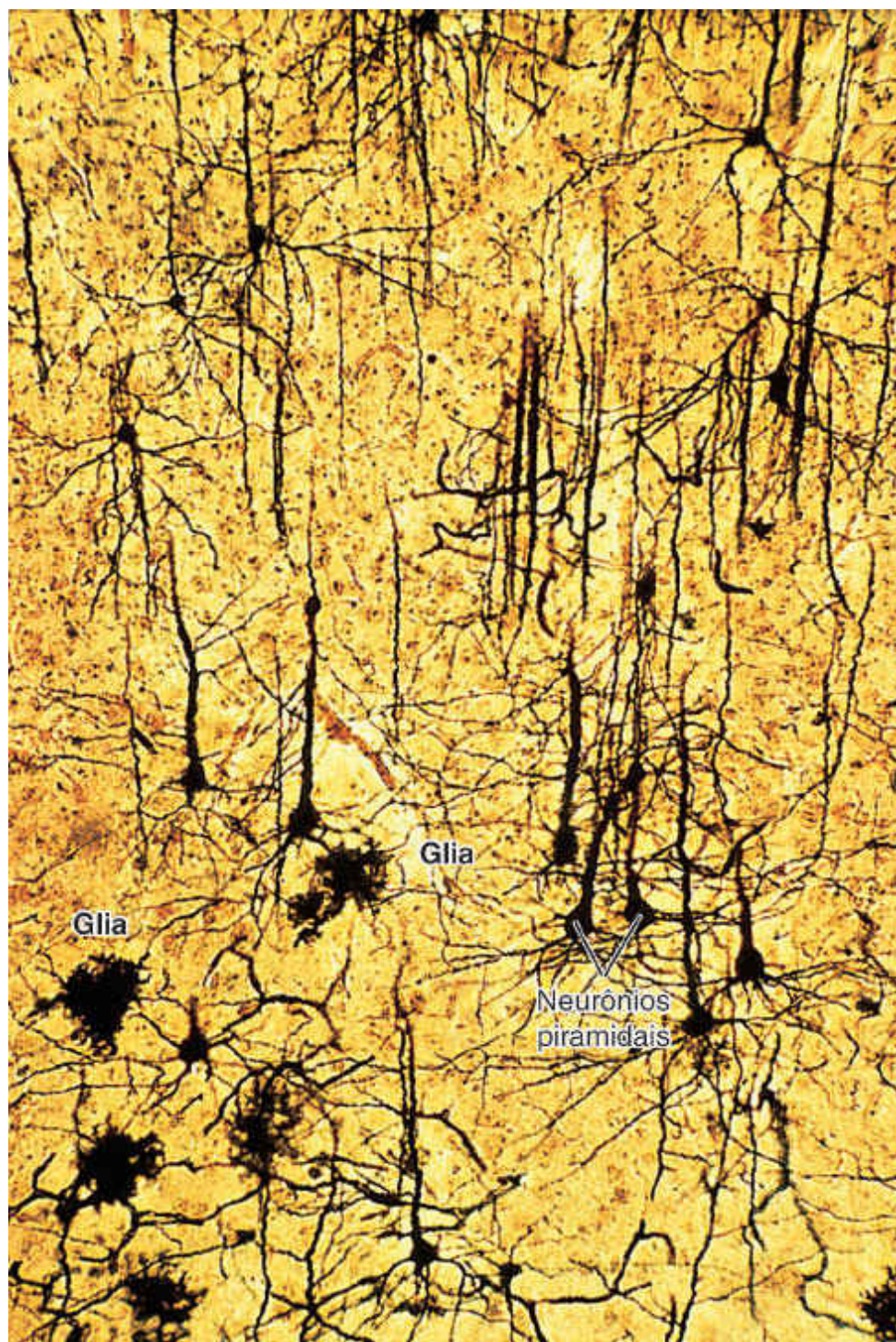



FIGURA 9.16 Corte de córtex cerebral tratado com a técnica de impregnação por prata. Observa-se uma região com neurônios chamados de piramidais, devido a sua forma, e células da neuróglia. (Microscopia óptica. Pequeno aumento.)

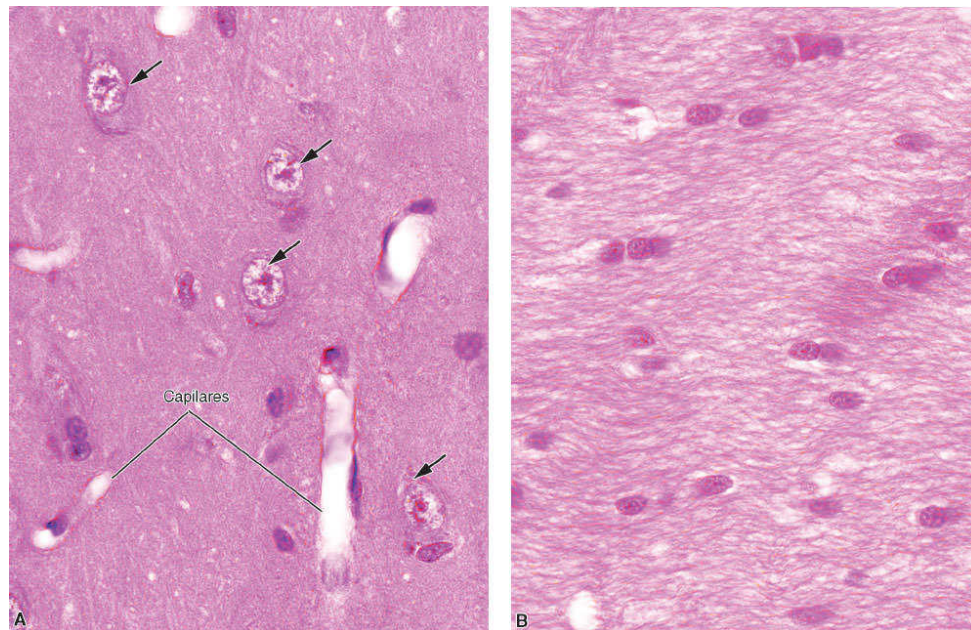



FIGURA 9.17 Substâncias cinzenta e branca do cérebro. **A.** Na substância cinzenta são encontrados pericários de neurônios em grande quantidade, dos quais se destacam os núcleos (*setas*). Estão presentes também as células da neuróglia, reconhecidas pelos seus núcleos de dimensões menores que os dos neurônios. Prolongamentos individualizados de neurônios, exceto os mais espessos, e de células da neuróglia dificilmente podem ser observados. Os prolongamentos delgados de neurônios e das células da glia, assim como seu citoplasma, constituem o “fundo” cor-de-rosa que se observa entre os núcleos. **B.** A substância branca tem um aspecto fibrilar, devido ao grande número de axônios presentes. Observam-se também núcleos de células da glia, em grande parte pertencentes a oligodendrócitos, formadores de bainhas de mielina em axônios do sistema nervoso central. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

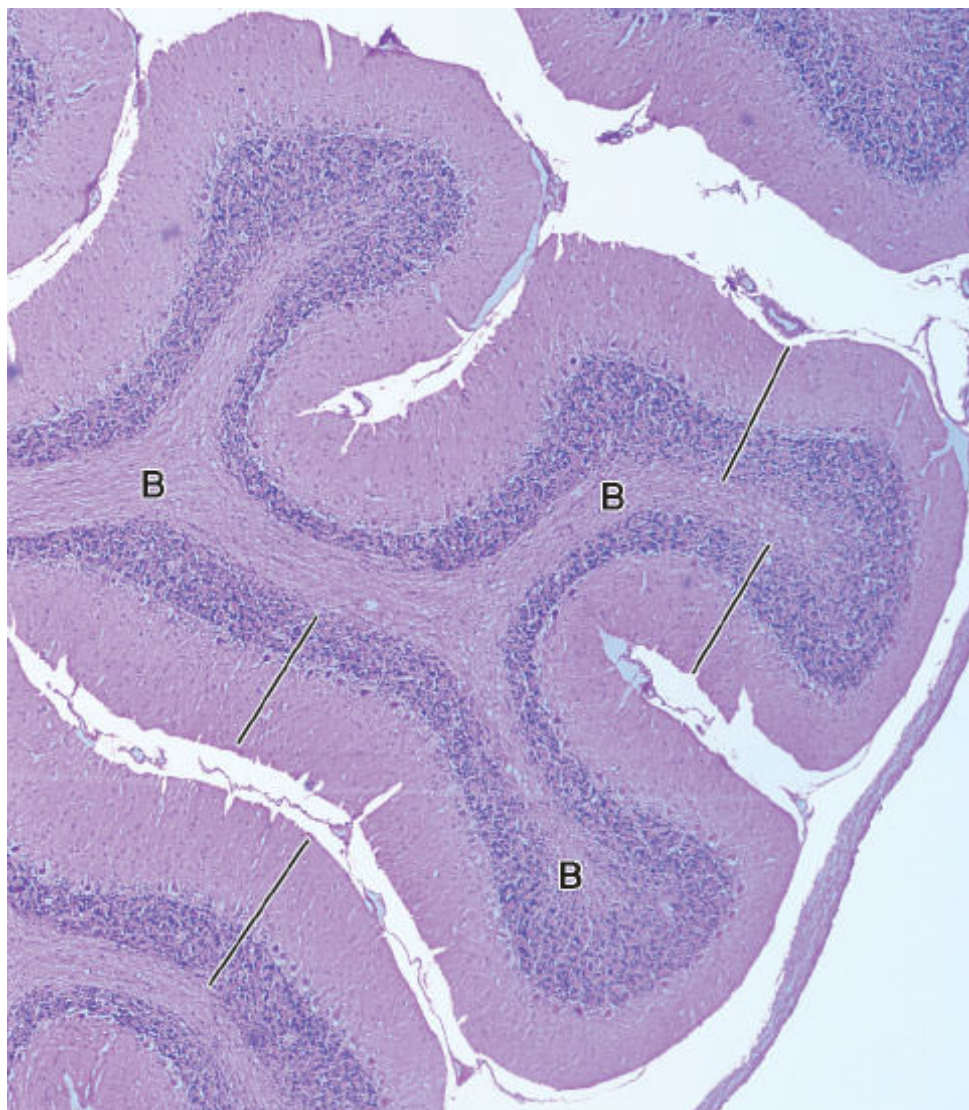



FIGURA 9.18 Corte de cerebelo para observar a organização das substâncias branca e cinzenta. A substância branca (B) situa-se no centro do órgão e no eixo das folhas do cerebelo. A substância cinzenta (*traços*) localiza-se na periferia das folhas. (Microscopia óptica. HE. Vista panorâmica.)

O córtex cerebelar tem três camadas (Figuras 9.19): a molecular, mais externa; a central, formada por neurônios de grandes dimensões chamados de células de Purkinje; e a granulosa, que é a mais interna (ver Figuras 9.19 e 9.20). A

ramificação dos dendritos das células de Purkinje é muito exuberante, assumindo o aspecto de um leque (ver Figura 9.3); entretanto, em secções rotineiras coradas por HE, esse aspecto não é percebido. Esses dendritos ocupam a maior parte da camada molecular; por esse motivo, as células dessa região são muito esparsas. A camada granulosa é formada por neurônios muito pequenos (os menores do organismo) e organizados de modo muito compacto (ver Figuras 9.19 e 9.20).

Em cortes transversais da medula espinal, observa-se que as substâncias branca e cinzenta localizam-se de maneira inversa à do cérebro e cerebelo: externamente está a substância branca, e internamente, a substância cinzenta, que, em cortes transversais da medula, tem a forma de uma borboleta ou da letra H (ver Figuras 9.15, 9.21 e 9.22). O traço horizontal desse “H” tem um orifício, o canal central da medula. Ele é revestido pelas células ependimárias (pertencentes ao grupo de células da neuróglia) (Figura 9.23) e é um remanescente do lúmen do tubo neural embrionário.

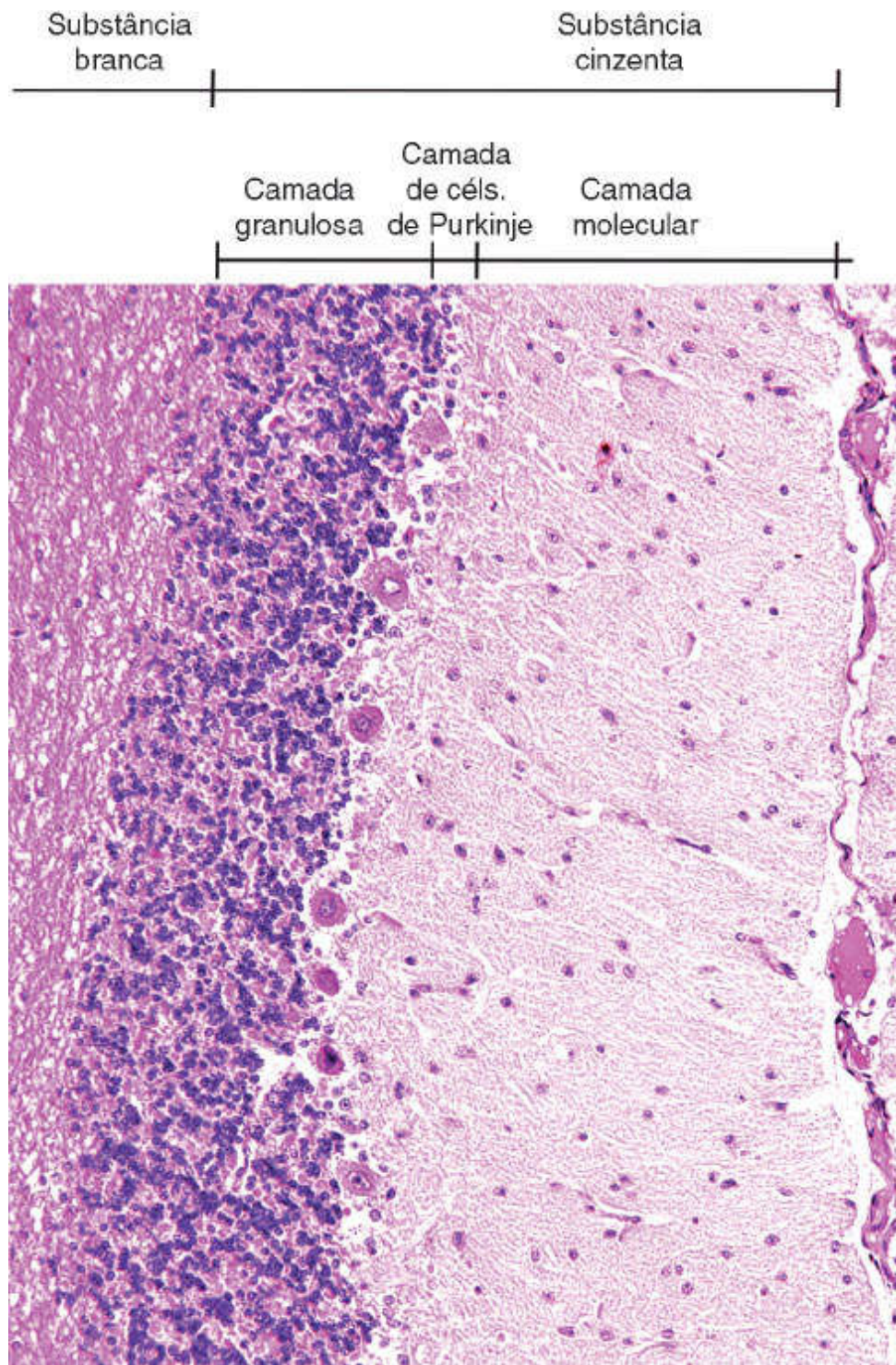



FIGURA 9.19 Corte de cerebelo. Sua substância cinzenta, periférica, consta de três camadas formadas por neurônios e células da glia. A substância branca ocupa o eixo das folhas e é constituída apenas por fibras nervosas e células da glia. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

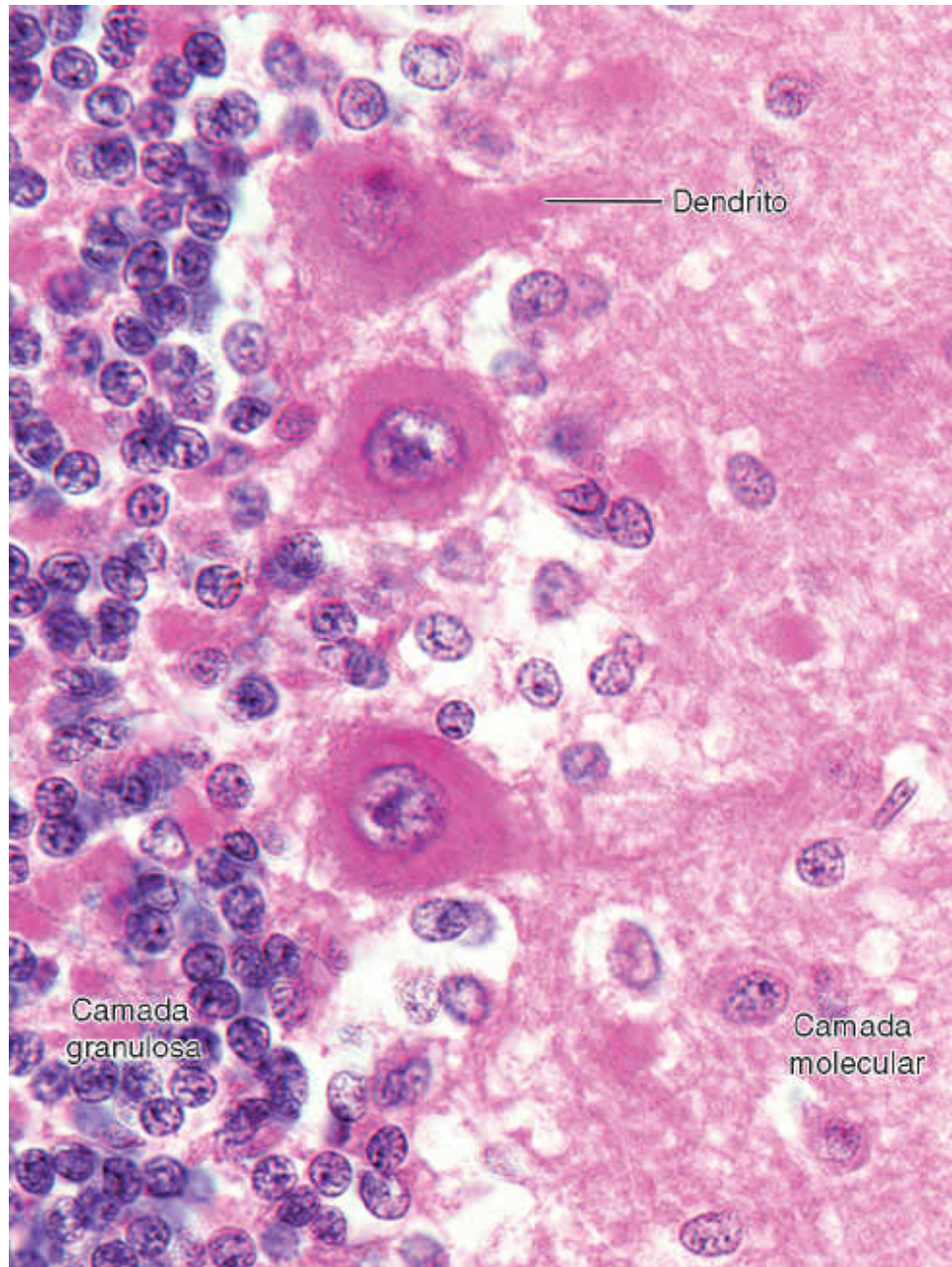



FIGURA 9.20 Detalhe de pequena região da substância cinzenta do cerebelo evidenciando suas camadas, entre as quais se destacam as volumosas células de Purkinje, em que a porção inicial do dendrito é frequentemente visível. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

A substância cinzenta dos traços verticais do “H” forma os cornos anteriores, que contêm neurônios motores e axônios que dão origem às raízes ventrais dos nervos raquidianos. Forma também os cornos posteriores, os quais recebem as fibras dos neurônios situados nos gânglios das raízes dorsais dos nervos espinais (fibras sensoriais). Os neurônios da medula são multipolares e volumosos, principalmente os neurônios motores dos cornos anteriores (ver Figuras 9.3, 9.4 e 9.24).

MENINGES

O SNC está contido e protegido na caixa craniana e no canal vertebral, envolvido por membranas de tecido conjuntivo chamadas de meninges. Elas são formadas por três camadas, que, do exterior para o interior, são as seguintes: dura-máter, aracnoide e pia-máter (Figura 9.25).

A dura-máter é a meninge mais externa, constituída por tecido conjuntivo denso aderido ao periósteo dos ossos da caixa craniana. A dura-máter, que envolve a medula espinal, é separada do periósteo das vértebras, formando-se entre os dois o espaço peridural, o qual contém veias de parede muito delgada, tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo. Em todo SNC, a superfície da dura-máter em contato com a aracnoide constitui um local de fácil clivagem, onde, muitas vezes, em situações patológicas, pode acumular-se sangue externamente à aracnoide, constituindo o chamado espaço subdural, que não existe em condições normais. A superfície interna da dura-máter no cérebro e a superfície externa da dura-máter do canal vertebral são revestidas por um epitélio simples pavimentoso de origem mesenquimatosa.

A aracnoide apresenta duas partes: uma em contato com a dura-máter e sob a forma de membrana, e outra constituída por traves que ligam a aracnoide à pia-máter. As cavidades entre as traves conjuntivas formam o espaço subaracnóideo, que contém líquido cefalorraquidiano (LCR), e comunica-se com os ventrículos cerebrais, mas não tem comunicação com o espaço subdural. O espaço subaracnóideo, cheio de líquido, constitui um colchão hidráulico que protege o SNC contra traumatismos.

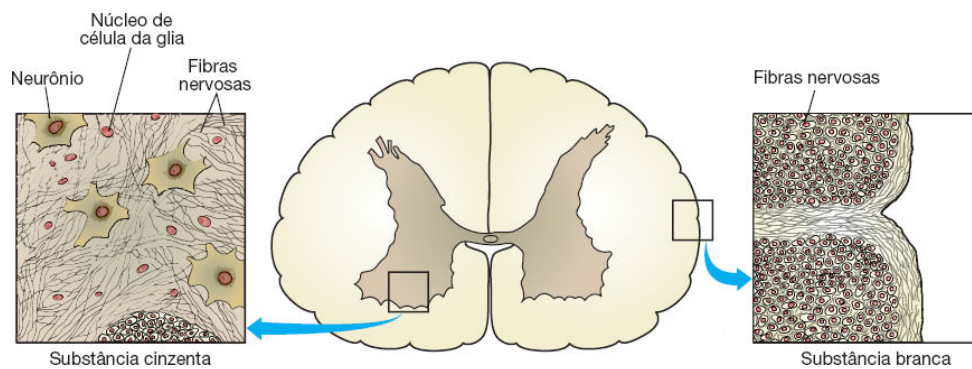



FIGURA 9.21 Distribuição das substâncias branca e cinzenta na medula quando observadas em corte transversal do órgão.

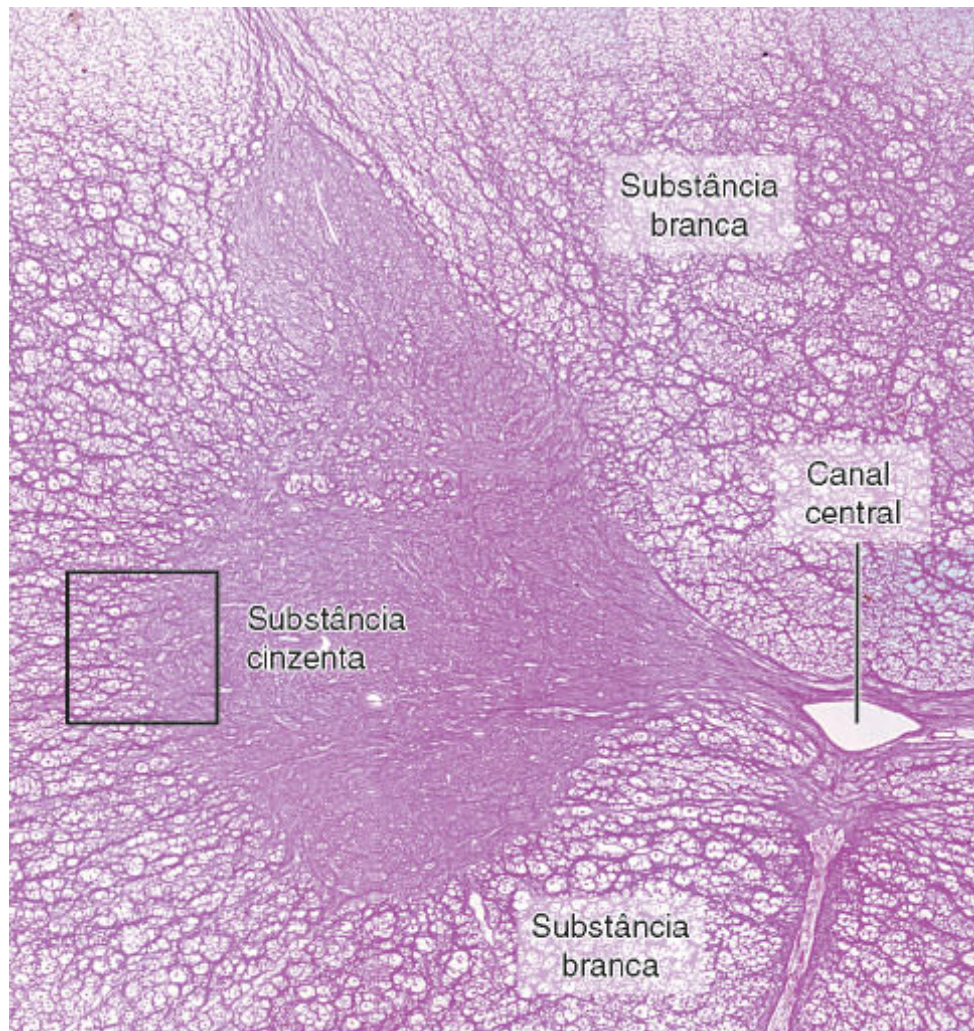



FIGURA 9.22 Imagem de parte de corte transversal da medula espinal. No interior da medula, observa-se metade da substância cinzenta em forma de "H" ou de uma borboleta, envolvida por substância branca na periferia. O centro do "H" é ocupado pelo canal central da medula. Uma região semelhante à delineada por um *retângulo* está apresentada na Figura 9.24. (Microscopia óptica. HE. Vista panorâmica.)

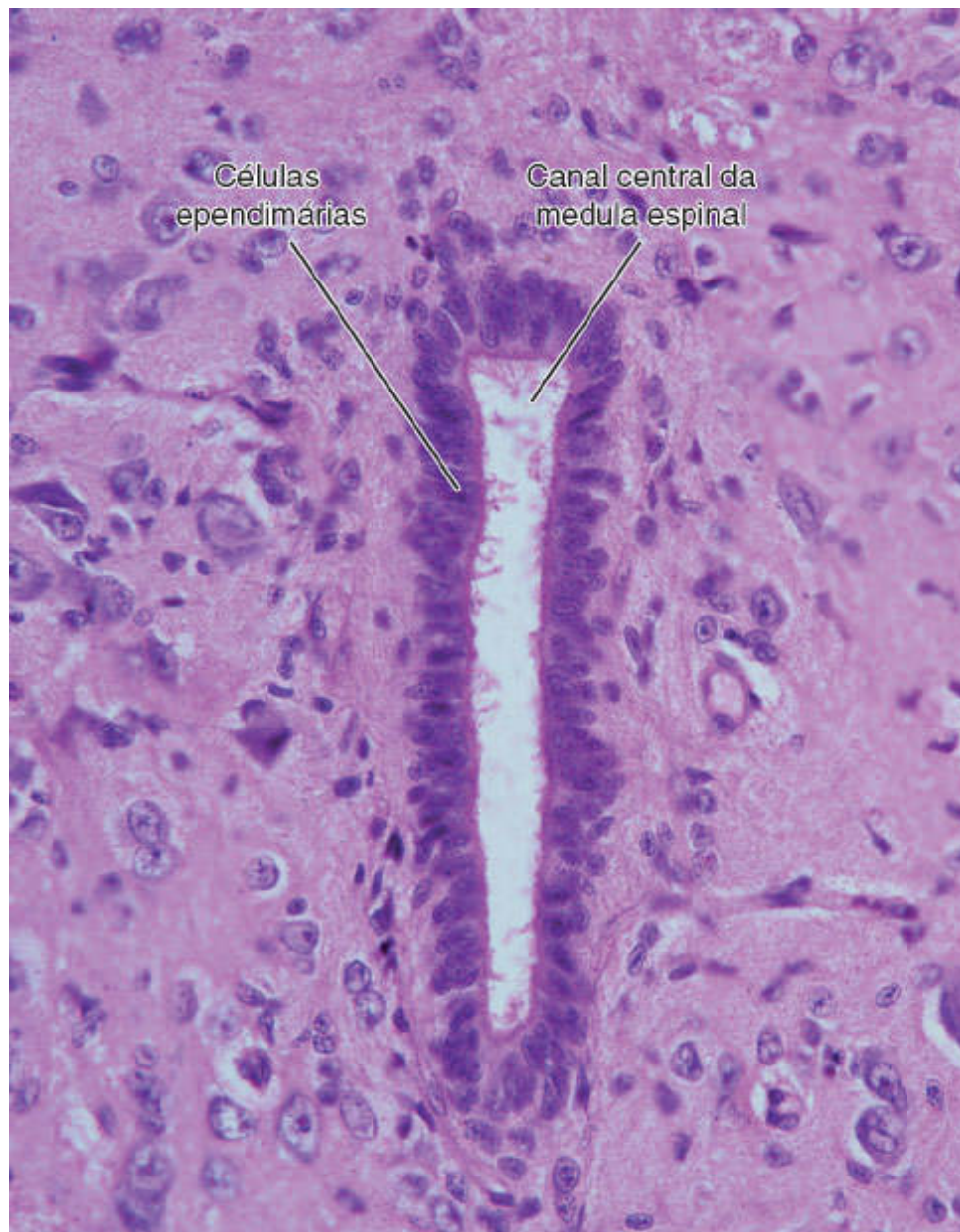



FIGURA 9.23 Corte transversal do canal central da medula espinal, revestido por células ependimárias dispostas como um epitélio. Em torno do canal há substância cinzenta. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

A aracnoide é formada por tecido conjuntivo sem vasos sanguíneos, e suas superfícies são todas revestidas pelo mesmo

tipo de epitélio que reveste a dura-máter: simples pavimentoso e de origem mesenquimatosa. Em certos locais, ela forma expansões que perfuram a dura-máter e provocam saliências em seios venosos, onde terminam como dilatações fechadas: as vilosidades da aracnoide, cuja função é transferir LCR para o sangue. Assim, o líquido atravessa a parede da vilosidade e a do seio venoso até chegar ao sangue.

A pia-máter é muito vascularizada e aderente ao tecido nervoso, embora não fique em contato direto com células ou fibras nervosas. Entre a pia-máter e os elementos nervosos, situam-se prolongamentos dos astrócitos, que, formando uma camada muito delgada, unem-se firmemente à face interna da pia-máter. A superfície externa da pia-máter é revestida por células achatadas, originadas do mesênquima embrionário.

Os vasos sanguíneos penetram o tecido nervoso por meio de túneis revestidos por pia-máter, os espaços perivasculares. A pia-máter deixa de existir antes que os vasos mais calibrosos se transformem em capilares. Os capilares do SNC são totalmente envolvidos pelos prolongamentos dos astrócitos.

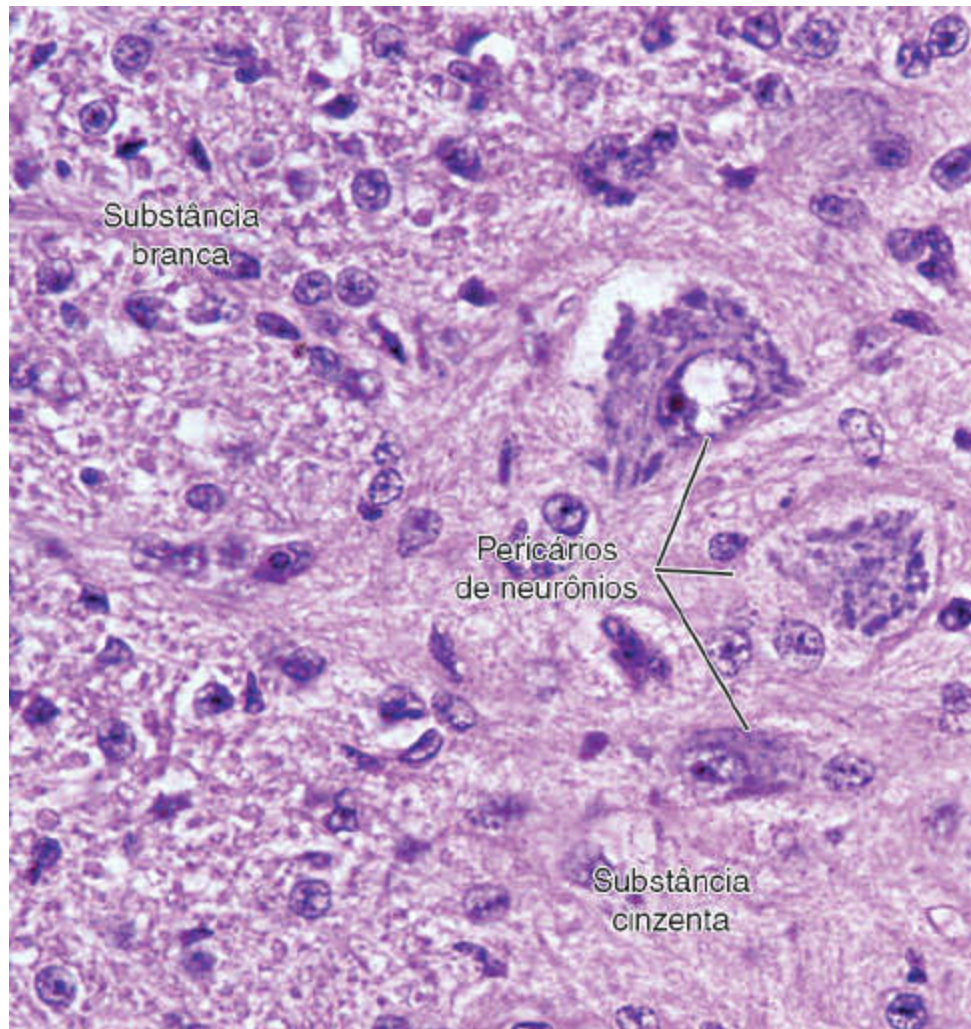



FIGURA 9.24 Corte transversal de medula espinal na transição entre a substância cinzenta e a substância branca, equivalente à região delimitada por um *retângulo* na Figura 9.22. Na substância cinzenta, destacam-se grandes pericários de neurônios. A substância branca é ocupada por feixes de fibras nervosas ascendentes e descendentes. Os núcleos vistos na substância branca são principalmente de células da neuróglia e secundariamente de células endoteliais de capilares. (Microscopia óptica. HE. Pequeno aumento.)

BARREIRA HEMATENCEFÁLICA

É uma barreira estrutural e funcional que dificulta a passagem de diversas substâncias, como antibióticos, agentes químicos e toxinas, do sangue para o tecido nervoso.

A barreira hematencefálica se deve à menor permeabilidade dos capilares sanguíneos do tecido nervoso. Seu principal componente estrutural são as junções oclusivas entre as células endoteliais. Essas células não são fenestradas e mostram raras vesículas de pinocitose. É possível que os prolongamentos dos astrócitos, que envolvem completamente os capilares, também façam parte da barreira hematencefálica. Além de uma possível participação direta na barreira, há estudos que mostram que a formação das junções oclusivas desses capilares é induzida pelos prolongamentos dos astrócitos.

PLEXOS COROIDES E LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Os plexos coroides (Figura 9.26) são compostos por pregas da pia-máter ricas em capilares fenestrados e dilatados, situados no interior dos ventrículos cerebrais. Formam o teto do terceiro e do quarto ventrículos e parte das paredes dos ventrículos laterais. São constituídos pelo tecido conjuntivo frouxo da pia-máter, revestido por epitélio simples, cúbico ou colunar baixo, cujas células são transportadoras de íons (ver Capítulo 4, *Tecido Epitelial*).

A principal função dos plexos coroides é secretar o LCR, que contém apenas pequena quantidade de sólidos e ocupa as cavidades dos ventrículos, o canal central da medula, o espaço subaracnóideo e os espaços perivasculares. Ele é importante para o metabolismo do SNC e o protege contra traumatismos.

No adulto, a quantidade de LCR é estimada em 140 mℓ. Trata-se de um líquido claro, de baixa densidade (1,004 a 1,008), com raras células descamadas e dois a cinco linfócitos por mililitro. É produzido de modo contínuo, o que explica a saída constante de líquido nas lesões cranianas que alcançam a aracnoide. O LCR é absorvido pelas vilosidades aracnoides, passando para os seios venosos cerebrais (no SNC não existem vasos linfáticos).

HISTOLOGIA APLICADA

A obstrução do fluxo de LCR, qualquer que seja a causa, resulta no distúrbio denominado hidrocefalia. Essa condição patológica é caracterizada pela dilatação dos ventrículos do encéfalo produzida pelo acúmulo do líquido. A hidrocefalia pode também ser decorrente de uma diminuição na absorção de LCR pelas vilosidades aracnóideas ou, mais raramente, de um tumor do plexo coroide que produza excesso de LCR. Os sintomas neurológicos e psíquicos decorrem da compressão do córtex cerebral e de outras estruturas do SNC. A hidrocefalia iniciada antes do nascimento ou em crianças muito pequenas causa afastamento das suturas dos ossos cranianos e aumento progressivo do tamanho da cabeça, podendo ocorrer convulsões, retardo mental e fraqueza muscular.

FIBRAS NERVOSAS

Fibra nervosa é a denominação dada ao conjunto formado por um axônio e sua bainha envoltória. Conjuntos de fibras nervosas

formam os feixes ou tratos de fibras nervosas do SNC e os nervos do SNP.

Todos os axônios do tecido nervoso do adulto são envolvidos por uma célula envoltória. Nas fibras periféricas, a célula envoltória é a célula de Schwann (Figura 9.27). No SNC os axônios são envolvidos por prolongamentos sucessivos de inúmeros oligodendrócitos (ver Figura 9.13).

▶ Fibras mielínicas

Nos axônios mais calibrosos, a célula de Schwann (no SNP) ou os prolongamentos de oligodendrócitos (no SNC) enrolam-se em várias voltas em torno do axônio. A espessura da bainha de mielina é proporcional ao diâmetro do axônio, mas é constante ao longo de um mesmo axônio. Quanto mais calibroso o axônio, maior o número de voltas e, portanto, mais espesso o envoltório.

Durante o enrolamento, o citoplasma da região de cada volta é comprimido e excluído, de modo que resta em torno do axônio praticamente só um conjunto de membranas plasmáticas muito próximas entre si (ver Figuras 9.27 e 9.28). Este conjunto tem constituição lipoproteica e é chamado de bainha de mielina. As fibras assim formadas são as fibras mielínicas ou fibras mielinizadas.

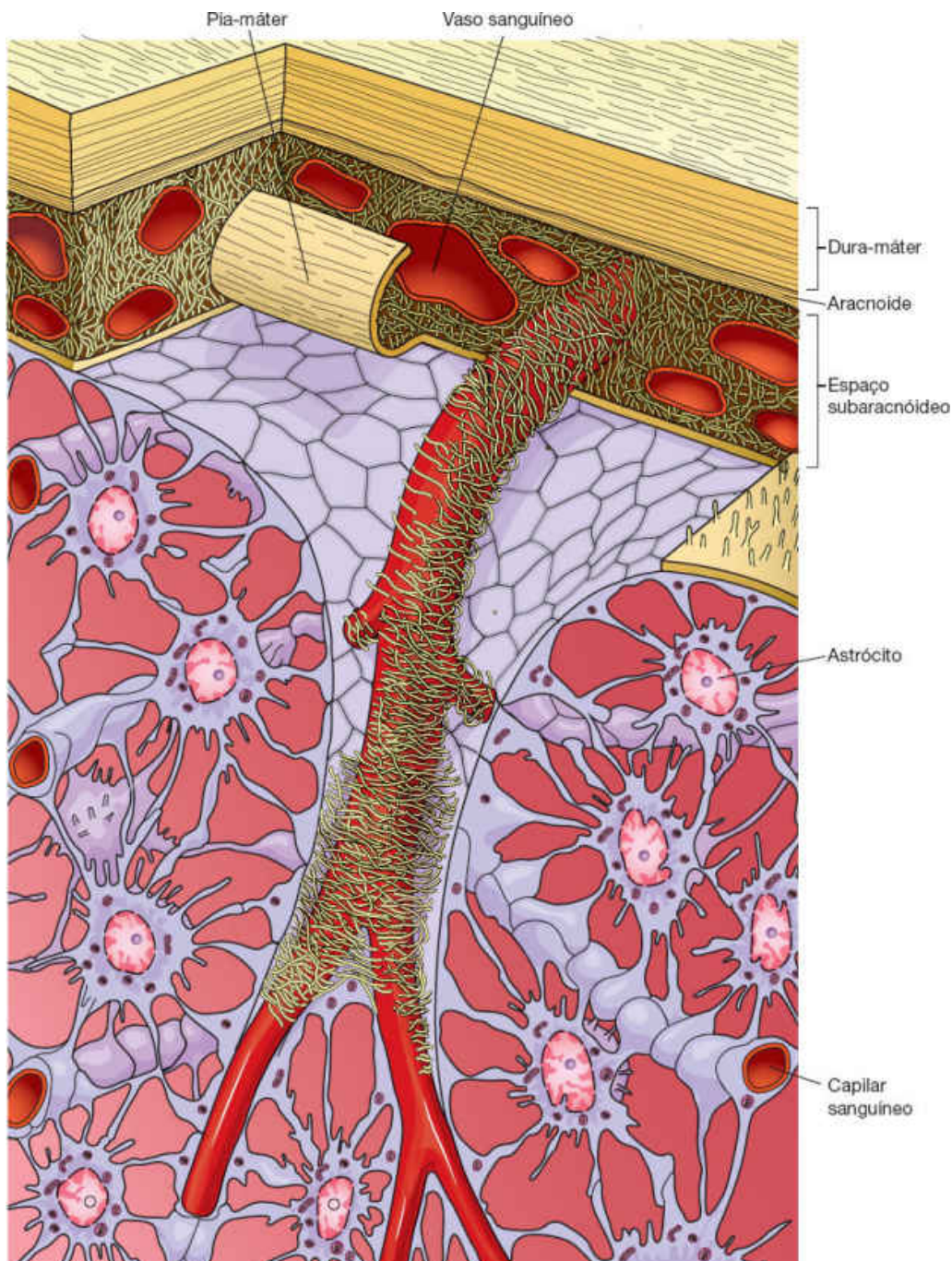



FIGURA 9.25 Estrutura das meninges em vista tridimensional, que mostra a superposição da dura-máter, da aracnoide e da pia-máter. No interior do tecido nervoso (*abaixo*), astrócitos formam um arcabouço que é ocupado pelos neurônios (não mostrados). Observe que prolongamentos dos astrócitos se projetam sobre os vasos sanguíneos, onde formam uma camada contínua que contribui para a estruturação da barreira hematencefálica. (Reproduzida, com autorização, de Krstić, 1991.)

Nas preparações histológicas rotineiras, grande parte da mielina é removida, pois seu conteúdo lipídico é dissolvido por ação de etanol e xilol. Por essa razão, o espaço situado diretamente em torno de um axônio mielinizado aparece claro e vazio; porém, é sempre delimitado pelo citoplasma de um prolongamento de oligodendrócito (no SNC) ou de uma célula de Schwann (no SNP).

As porções de membrana da célula envoltória, que se prendem internamente ao axônio e externamente à superfície da célula envoltória, constituem o mesaxônio interno e o mesaxônio externo, observados somente ao microscópio eletrônico (ver Figuras 9.27 e 9.28). Ao microscópio óptico, observam-se na mielina estriações oblíquas às fibras, as incisuras de Schmidt-Lantermann (Figura 9.29). Trata-se de áreas em que parte do citoplasma da célula de Schwann permaneceu durante o processo de enrolamento, em vez de ser espremido e deslocado (ver Figura 9.29).

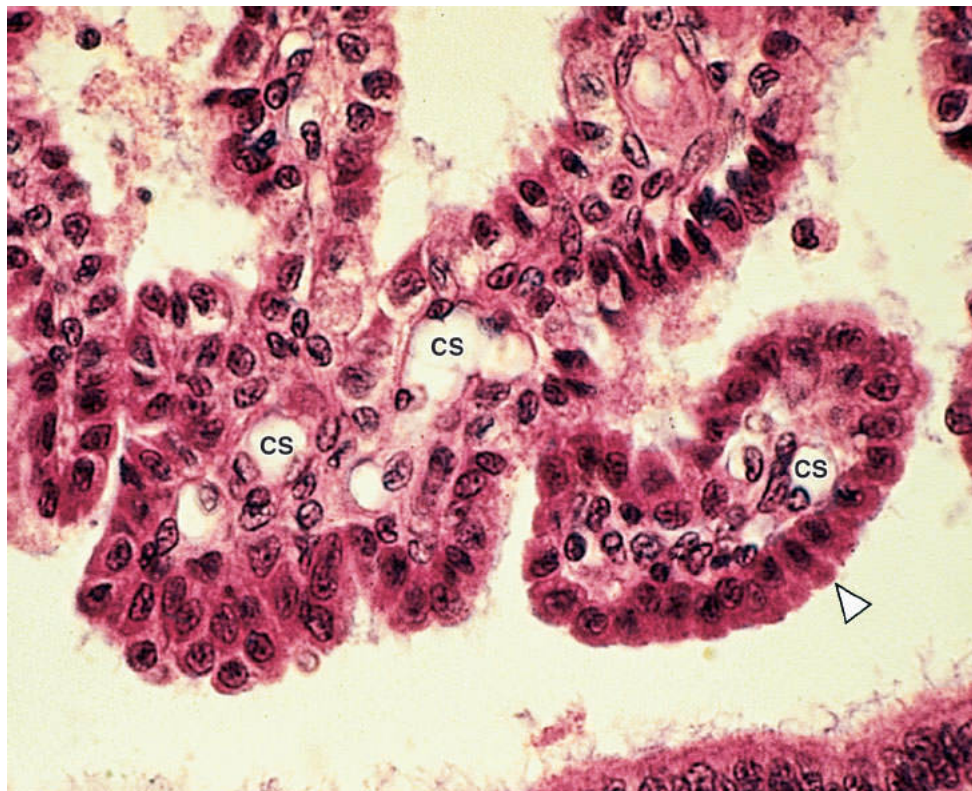



FIGURA 9.26 Corte do plexo coroide, que é constituído por uma parte central de tecido conjuntivo frouxo com muitos capilares sanguíneos (CS), coberto por epitélio cúbico simples (*ponta de seta*). (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

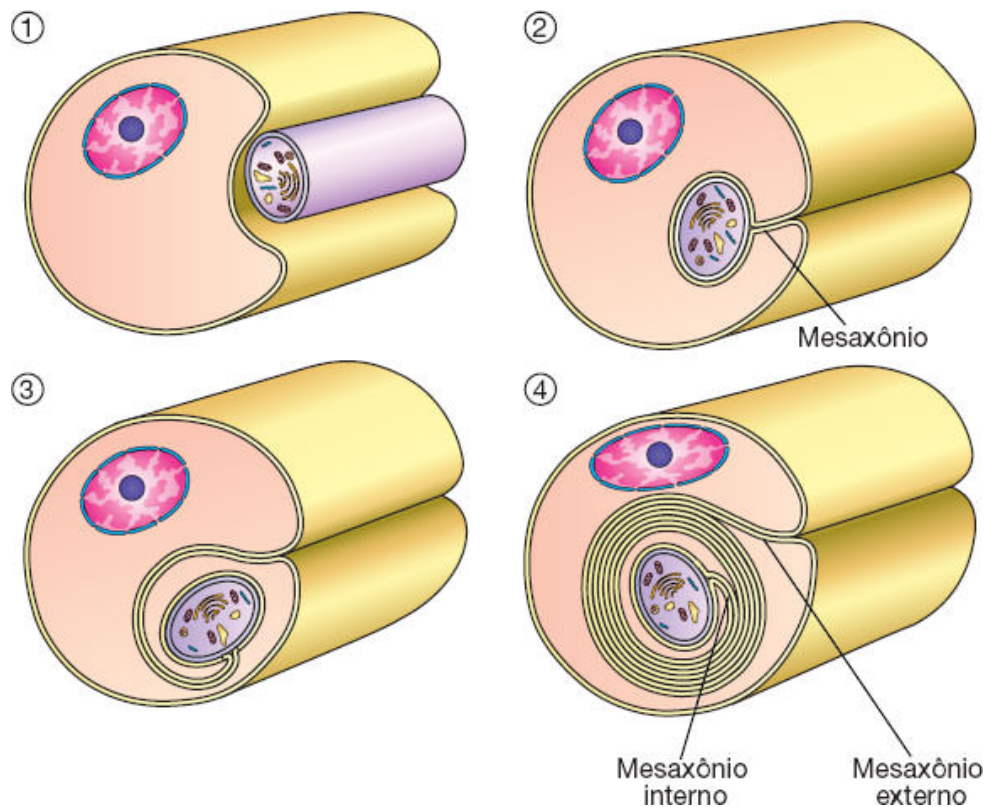



FIGURA 9.27 Sequência da formação de mielina pela membrana da célula de Schwann. A célula de Schwann se aproxima do axônio, e um prolongamento da célula em forma de lâmina gradualmente o envolve em várias voltas. Durante esse processo, o citoplasma da célula de Schwann é comprimido, restando as suas membranas, que formam a bainha de mielina em torno do axônio. Acompanhe a formação dos mesaxônios interno e externo.

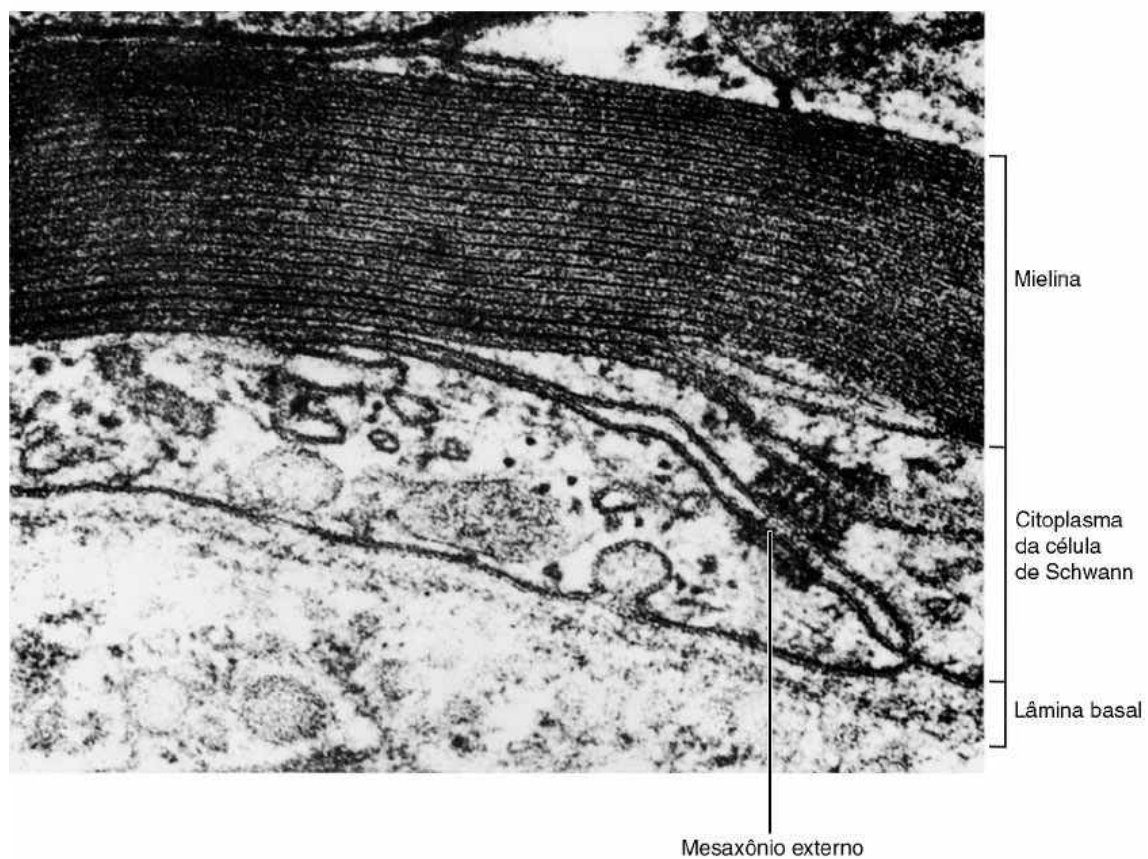



FIGURA 9.28 Corte transversal de fibras nervosas mielínicas observadas por microscopia eletrônica de transmissão. Na *figura superior*, observa-se uma célula de Schwann em torno de um axônio; e a *figura inferior* mostra um detalhe da bainha de mielina e do citoplasma da célula de Schwann. (Figura superior, 20.000×; figura inferior, 80.000×.)

No SNP o axônio é revestido por uma sequência linear de células de Schwann. Nessa sequência há estreitos espaços entre células de Schwann adjacentes nos quais o revestimento do axônio se interrompe, formando pequenas descontinuidades chamadas de nódulos de Ranvier, que são recobertos por expansões laterais das células de Schwann (Figura 9.30). O intervalo entre dois nódulos, que corresponde a uma célula de Schwann, é denominado internódulo. Nas fibras nervosas do SNC, os espaços entre prolongamentos adjacentes de oligodendrócitos também são denominados nódulos de Ranvier (ver Figura 9.13). No entanto, diferentemente daqueles do SNP, não são recobertos por expansões de oligodendrócitos, mas por prolongamentos de astrócitos.

► Fibras amielínicas

Axônios de pequeno diâmetro são envolvidos por uma única dobra da célula envoltória, constituindo as fibras nervosas amielínicas ou amielinizadas.

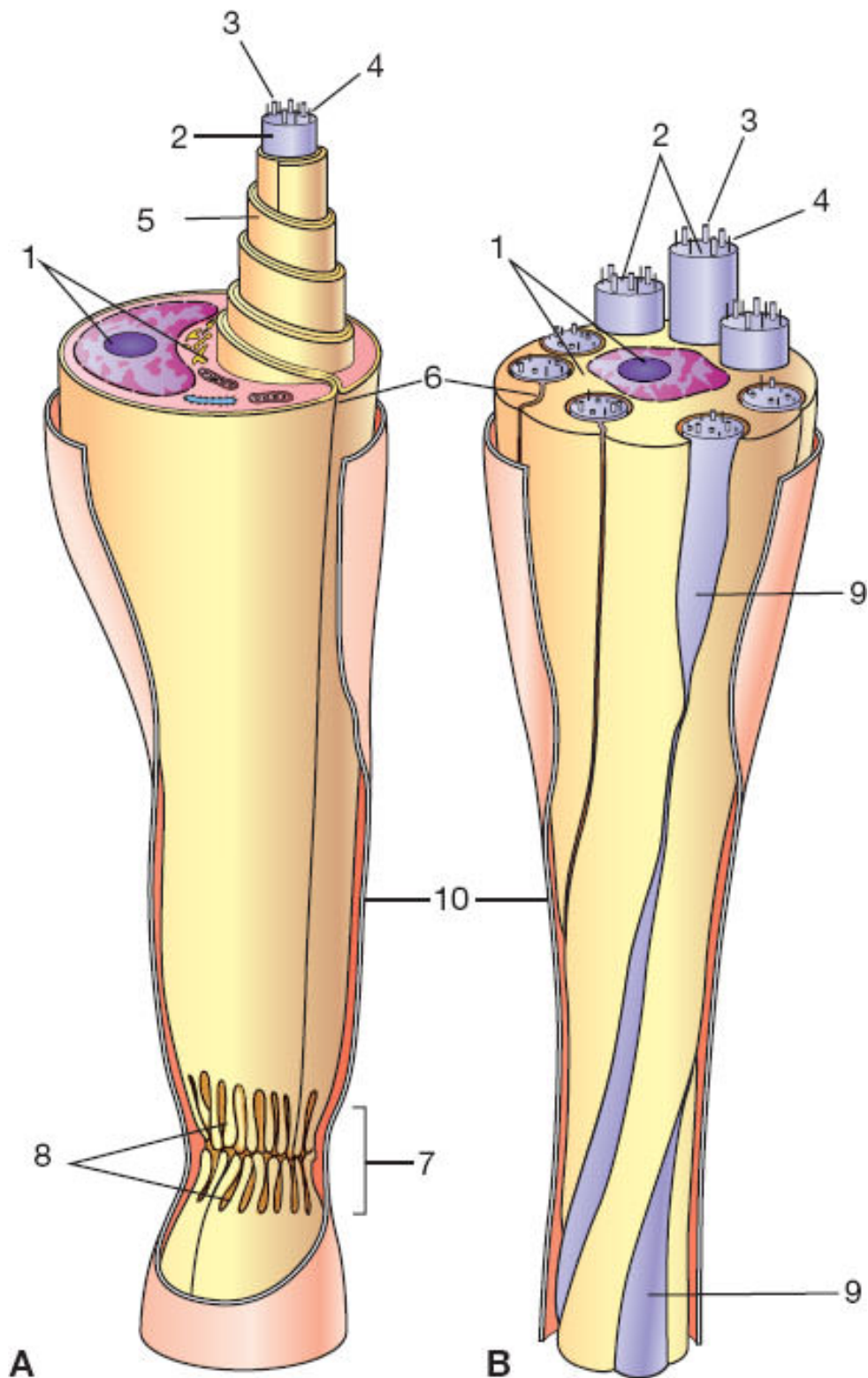



FIGURA 9.29 Esquemas tridimensionais que mostram a ultraestrutura de uma fibra mielínica (**A**) e de uma fibra amielínica (**B**). *1*: núcleo e citoplasma de célula

de Schwann; *2*: axônio; *3*: microtúbulos; *4*: neurofilamento; *5*: bainha de mielina; *6*: mesaxônio; *7*: nódulo de Ranvier; *8*: interdigitação dos prolongamentos das células de Schwann no nódulo de Ranvier; *9*: vista lateral de um axônio amielínico; *10*: lâmina basal. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Krstić, 1979.)

No SNP as fibras amielínicas são também envolvidas por células de Schwann. No entanto, as células não se enrolam em torno dos axônios, pois eles se alojam em reentrâncias ou túneis formados pelo citoplasma das células de Schwann (Figura 9.31). Cada célula de Schwann geralmente envolve vários axônios, cada um com o seu próprio mesaxônio.

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O tecido nervoso periférico (SNP) é constituído pelo tecido nervoso situado fora do SNC. Seus componentes são os nervos, feixes de fibras nervosas envolvidas por tecido conjuntivo, e os gânglios, acúmulos de corpos celulares de neurônios.

► Nervos

Os feixes de fibras nervosas que constituem os nervos são formados por axônios, cada um envolvido por uma sequência de células de Schwann revestidas por uma lâmina basal (ver Figuras 9.30 e 9.32). Devido ao seu conteúdo em mielina e colágeno, os nervos são, macroscopicamente, em geral esbranquiçados.

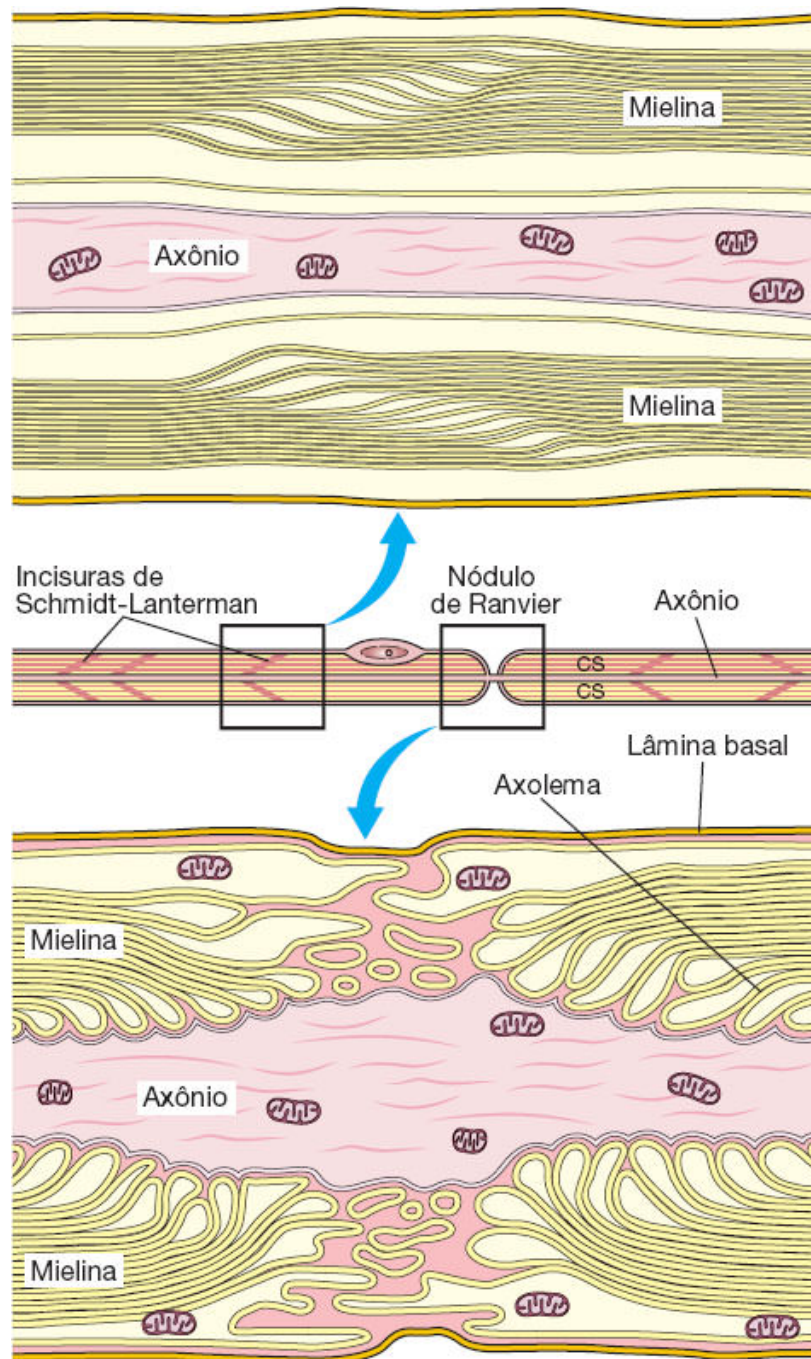



FIGURA 9.30 *Ao centro* está representada uma fibra nervosa do sistema nervoso periférico (SNP). Há duas células de Schwann em torno de um axônio. O eixo central dessas células é um axônio envolvido pela mielina e pelo citoplasma das células de Schwann. Observe ainda as incisuras de Schmidt-Lantermann (*quadrado da esquerda*), que estão em maior detalhe no *desenho superior*, como seriam vistas por microscopia eletrônica. As incisuras formam-se pelo aprisionamento de pequena quantidade do citoplasma da célula de Schwann

durante a formação da mielina. O intervalo entre duas células de Schwann adjacentes é um nódulo de Ranvier. No SNP o nódulo de Ranvier é recoberto por prolongamentos laterais da célula de Schwann.

Organização dos nervos

Nos nervos calibrosos as fibras nervosas estão divididas em feixes de diferentes espessuras, separados por lâminas de tecido conjuntivo (ver Figura 9.32). Nervos mais delgados, por outro lado, são constituídos somente por um feixe.

Os nervos calibrosos são externamente revestidos por uma faixa de tecido conjuntivo, chamada de epineuro, cuja porção mais superficial (oposta ao nervo) em geral se continua com o tecido conjuntivo das estruturas vizinhas (ver Figura 9.32). Nervos delgados, geralmente posicionados no interior de órgãos, são revestidos pelo tecido conjuntivo que forma o estroma do órgão, isto é, não têm revestimento próprio. O feixe único ou o conjunto de feixes de fibras nervosas de um nervo são diretamente envolvidos por uma delgada bainha chamada perineuro (ver Figura 9.32). Este é formado por algumas camadas de células alongadas que se unem por junções oclusivas, constituindo uma barreira à passagem de macromoléculas e sendo também importante mecanismo de defesa contra agentes agressivos. O epineuro pode se continuar para o interior de nervos muito espessos, separando feixes menores, cada qual com seu perineuro próprio. Entre as fibras nervosas individuais, há uma delicada camada de tecido conjuntivo constituída principalmente por fibras reticulares sintetizadas pelas células de Schwann, chamada endoneuro (ver Figura 9.32).

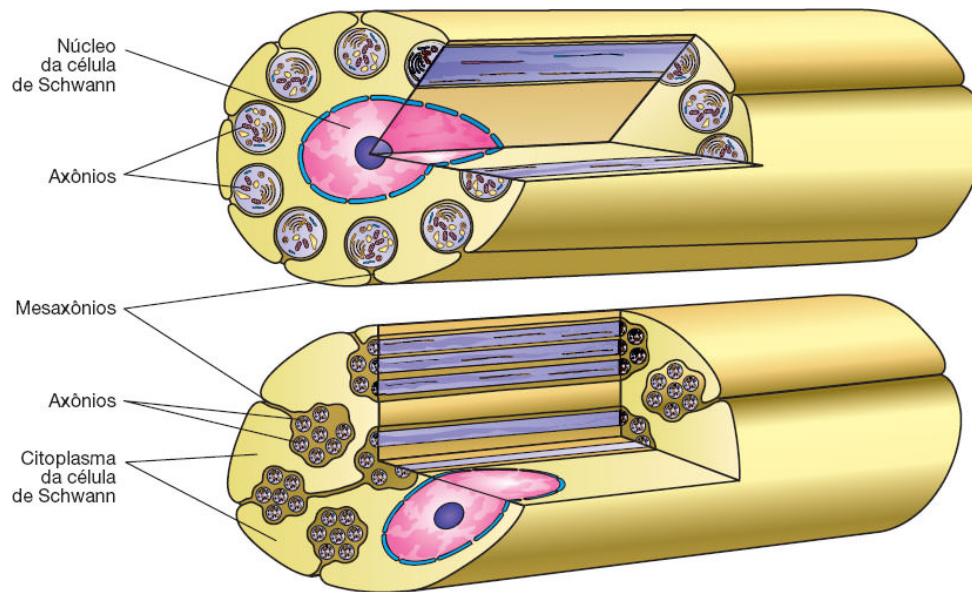



FIGURA 9.31 Fibras nervosas amielínicas do sistema nervoso periférico (SNP). Reentrâncias da célula de Schwann formam túneis onde estão alojados axônios. O *desenho superior* mostra o tipo mais frequente de fibra amielínica, na qual cada túnel é ocupado por um axônio. Quando os axônios são muito delgados (*desenho inferior*), podem juntar-se vários em um mesmo túnel de célula de Schwann.

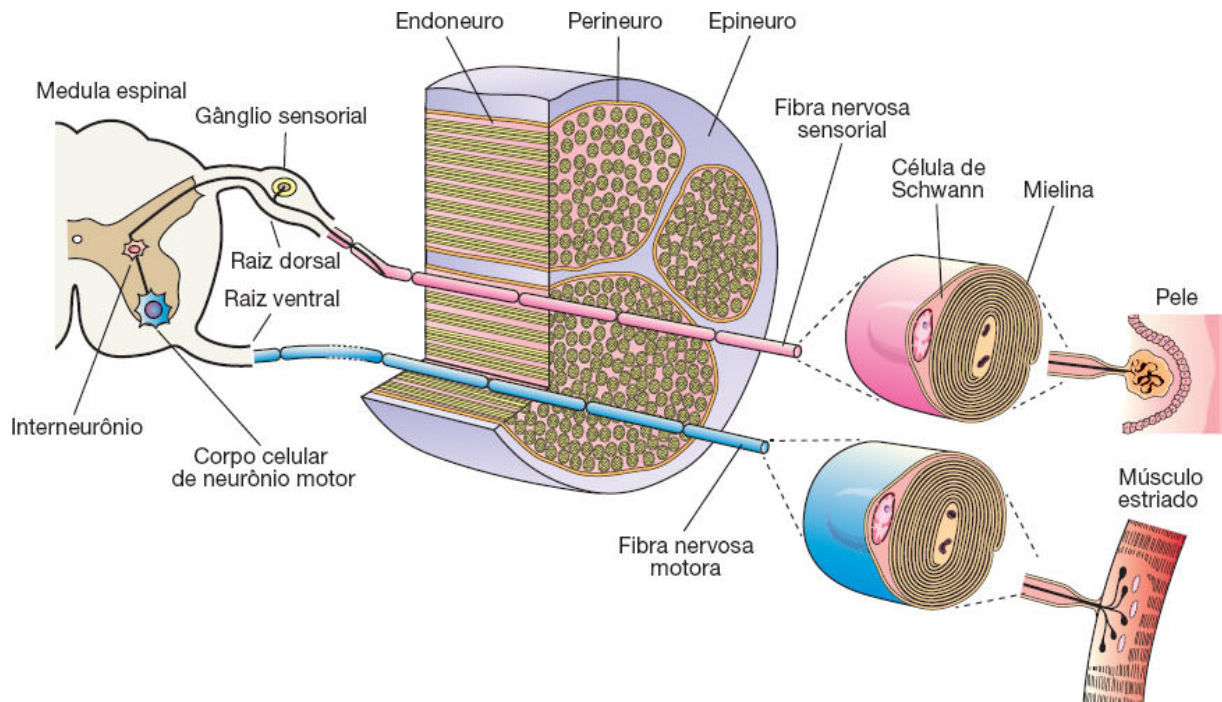



FIGURA 9.32 Estrutura do nervo e origem das fibras nervosas que o compõem. As fibras sensoriais (*em rosa*) pertencem a neurônios pseudounipolares situados nos gânglios sensoriais, adjacentes à medula espinal. Os neurônios motores originam-se de neurônios motores situados nos cornos anteriores da medula espinal. Observe a organização do nervo e das camadas de tecido conjuntivo que o sustentam: epineuro, perineuro e endoneuro.

Aspectos microscópicos dos nervos

Nervos mielínicos seccionados longitudinalmente apresentam-se envolvidos pelo epineuro e pelo perineuro (Figura 9.33). Por microscopia óptica, no interior do nervo se observam as fibras nervosas seccionadas longitudinalmente. O endoneuro é raramente visível, por formar uma lâmina muito delgada em torno de cada fibra. As fibras de nervos mielínicos têm um aspecto espumoso e vacuolado, devido à extração da mielina pelo processamento histológico (ver Figura 9.33 A). Axônios são vistos como delgados

filamentos escuros (ver Figura 9.33 B). A maioria dos núcleos elípticos em forma de charuto pertence a células de Schwann, e os núcleos mais delgados com cromatina mais densa, a células endoteliais de capilares sanguíneos. Em bons preparados são observados estrangulamentos, que correspondem aos nódulos de Ranvier.

Nervos mielínicos seccionados transversalmente apresentam-se envolvidos pelo epineuro e pelo perineuro (Figura 9.34 A). Em aumentos maiores, podem ser vistas as fibras nervosas constituídas por uma delgada camada de citoplasma da célula de Schwann e, no seu interior, um axônio seccionado transversalmente em torno do qual há um espaço aparentemente vazio, correspondente à mielina extraída (ver Figura 9.34 B).

Por microscopia eletrônica de transmissão, são observadas as características dos nervos já descritas, além de outras não visíveis por microscopia óptica (Figuras 9.35 e 9.36).

Nervos amielínicos geralmente são delgados e não envolvidos por epineuro, somente por perineuro. Em secções transversais (Figura 9.37), eles se diferenciam dos nervos mielínicos por não apresentarem espessos axônios envolvidos por um halo claro (de mielina extraída), mas, sim, células de Schwann com pequenas vesículas, que representam os túneis nos quais estão contidos os axônios (ver Figura 9.31).

Tipos de nervos

Os nervos estabelecem a comunicação dos centros nervosos com os órgãos da sensibilidade e com os efetores (músculos, glândulas). A maioria é mista (nervos sensoriais e motores), formada por fibras mielínicas e amielínicas (ver Figuras 9.35 e 9.36). Geralmente, os nervos contêm fibras aferentes e eferentes.

As aferentes levam para os centros superiores as informações obtidas no interior do corpo e no meio ambiente; as eferentes levam impulsos dos centros nervosos para os órgãos efetores (músculos, glândulas) comandados por esses centros. Os nervos que contêm apenas fibras de sensibilidade (aferentes) são chamados de sensoriais, e os que são formados apenas por fibras que levam a mensagem dos centros para os efetores são os nervos motores (ver Figura 9.32).

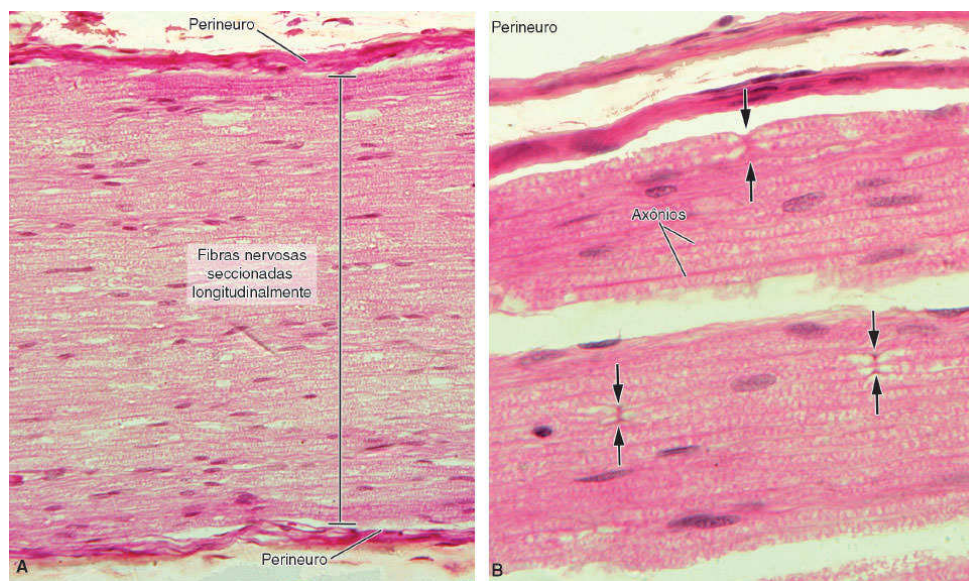



FIGURA 9.33 Nervo mielínico em corte longitudinal. **A.** Fascículo nervoso revestido por perineuro. Seu interior é composto de fibras nervosas mielínicas. **B.** Detalhe do nervo, em que se notam a cobertura de perineuro na periferia e muitas fibras nervosas. Vários axônios podem ser vistos. As fibras nervosas mielínicas têm aspecto vacuolizado devido à extração da mielina durante o processamento histológico. Em alguns locais, há estrangulamentos, que são nódulos de Ranvier, espaços entre células de Schwann adjacentes (*pares de setas opostas*). (Microscopia óptica. HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

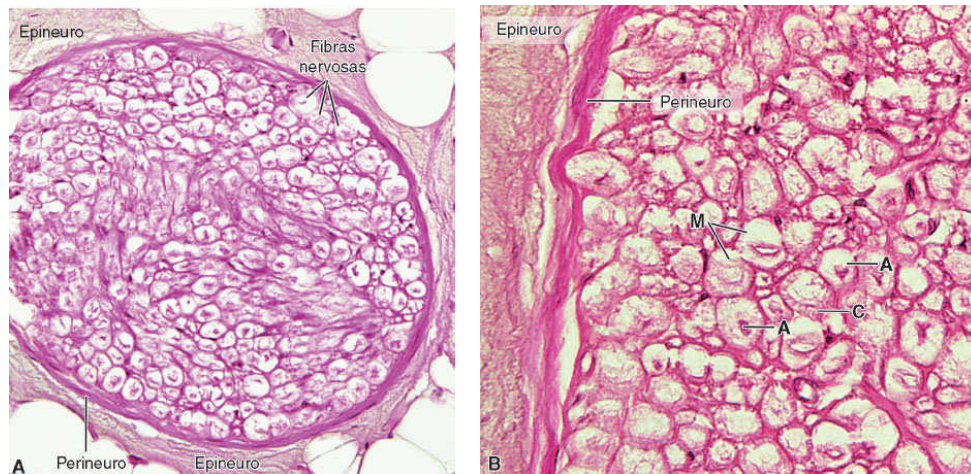



FIGURA 9.34 Nervo mielínico em corte transversal. **A.** Nervo delgado formado por um único fascículo recoberto por epineuro e perineuro. Seu interior é ocupado por inúmeras fibras nervosas mielínicas cortadas transversalmente. Os pontos escuros no interior das fibras são axônios. **B.** Detalhe do nervo. O centro de cada fibra é ocupado por um axônio (A), em torno do qual há um espaço claro, previamente ocupado por mielina (M). Em alguns locais, observa-se o citoplasma da célula de Schwann (C). (Microscopia óptica. HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

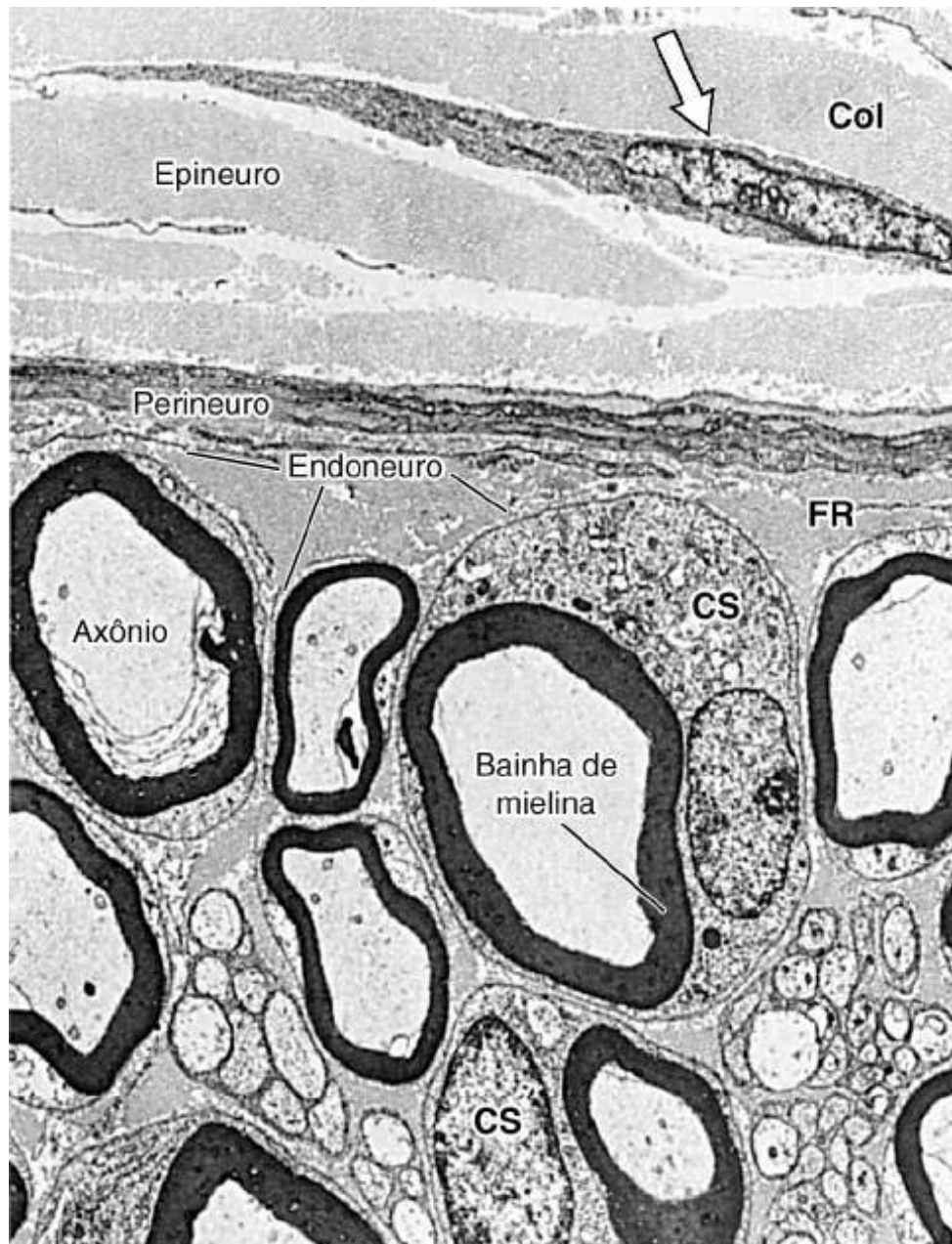



FIGURA 9.35 Corte transversal de nervo observado por microscopia eletrônica de transmissão, que mostra o epineuro, o perineuro e o endoneuro. O epineuro é um tecido conjuntivo denso rico em fibras colágenas (Col) e em fibroblastos (*seta*). O perineuro é constituído por diversas camadas de células achatadas. O endoneuro é constituído principalmente por fibras reticulares (FR). Há várias células de Schwann (CS) com bainhas de mielina com aspecto escuro envolvendo axônios. (1.200×.)

Gânglios

Os acúmulos de pericários de neurônios localizados fora do SNC são chamados de gânglios. A maioria é de órgãos esféricos, envolvidos por cápsulas conjuntivas e associados a nervos. Alguns gânglios reduzem-se a pequenos grupos de células nervosas situados no interior de determinados órgãos, principalmente na parede do sistema digestório, constituindo os gânglios intramurais. Conforme o tipo de informação que retransmitem, os gânglios podem ser sensoriais ou do sistema nervoso autônomo (SNA).

Gânglios sensoriais

Os gânglios sensoriais ou sensitivos recebem fibras aferentes, que levam impulsos da periferia para o SNC. Há dois tipos: alguns são associados aos nervos cranianos – gânglios cranianos –, e a maioria se localiza nas raízes dorsais dos nervos espinais – gânglios espinais. Estes últimos são aglomerados de grandes pericários, cada um exibindo muitos corpos de Nissl e circundado por células da glia ou equivalentes à glia, denominadas células satélites (Figura 9.38).

Os neurônios dos gânglios cranianos e espinais são do tipo pseudounipolar, que transmitem para o SNC as informações captadas pelos seus prolongamentos periféricos situados em órgãos sensoriais. O gânglio do nervo acústico é o único gânglio craniano cujas células são bipolares. Um estroma de tecido conjuntivo envolve os neurônios e forma cápsulas que envolvem o gânglio como um todo.

FIGURA 9.36 Corte transversal de nervo observado por microscopia eletrônica de transmissão. Muitas fibras nervosas são mielinizadas (M), e há algumas amielínicas (A). O endoneuro é composto principalmente de fibras reticulares (FR). Em torno do fascículo nervoso, observam-se o perineuro (*setas*) e o núcleo de uma célula do perineuro (P). *No detalhe*, há um axônio cortado transversalmente, contendo filamentos intermediários (neurofilamentos) e microtúbulos seccionados transversalmente (*setas*). (30.000×. *Detalhe*: 60.000×.)

Gânglios do sistema nervoso autônomo

Os gânglios do SNA são, geralmente, formações bulbosas ao longo dos nervos. Alguns localizam-se no interior de determinados órgãos, principalmente na parede do tubo digestivo, formando os gânglios intramurais. Estes contêm menor número de pericários e não apresentam cápsula conjuntiva, sendo seu estroma a continuação do próprio estroma do órgão em que estão situados.

Nos gânglios do SNA, em geral os neurônios são do tipo multipolar, e nos cortes histológicos, às vezes pode ser percebido um aspecto estrelado. Frequentemente, a camada de células satélites que envolve os neurônios desses gânglios é incompleta, e os gânglios intramurais têm apenas raras células satélites.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo (SNA) relaciona-se com o controle da musculatura lisa, com a modulação do ritmo cardíaco e com a secreção de várias glândulas. Sua função é ajustar diversas atividades do organismo, a fim de manter a constância do meio interno (homeostase). O SNA é intimamente ligado estrutural e funcionalmente ao sistema nervoso somático.

O SNA é quase que somente um sistema motor e efetor, isto é, conduz informação do SNC para órgãos efetores (musculatura lisa, musculatura cardíaca e glândulas). O termo “autônomo” pode dar a impressão de que essa parte do sistema nervoso funciona de modo completamente independente, o que não é verdade; afinal, as funções do SNA sofrem constantemente a influência da atividade consciente do SNC.

FIGURA 9.37 Nervo amielínico em corte transversal. Trata-se de um delgado nervo revestido por perineuro, contendo no seu interior células de Schwann. No interior das células há vários compartimentos (*setas*), onde se localizam delgados axônios, de difícil observação nesta figura. A maioria dos núcleos é de células de Schwann, mas alguns são de células endoteliais de capilares sanguíneos. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

O conceito de SNA é anatômico e funcional. Anatomicamente, ele é formado por aglomerados de células nervosas localizadas no SNC, por fibras que saem do SNC através de nervos cranianos e espinais, pelos gânglios do SNA e por fibras nervosas que conectam os gânglios.

Os pericários dos neurônios das fibras efetoras do sistema nervoso somático localizam-se no SNC, e suas terminações axonais atingem diretamente os efetores. O SNA, ao contrário, é formado por cadeias de dois neurônios. O primeiro, de cadeia autônoma, está localizado no SNC, de onde seu axônio sai para estabelecer conexão sináptica com o segundo neurônio da cadeia, encontrado em um gânglio do SNA (externamente ao SNC). Fibras que emergem deste segundo neurônio alcançam os efetores.

As fibras nervosas que ligam o primeiro neurônio ao segundo são denominadas fibras pré-ganglionares, e as que partem do segundo neurônio para os efetores são as fibras pós-ganglionares (Figura 9.39). O mediador químico nas sinapses formadas pelas fibras pré-ganglionares é a acetilcolina (fibras colinérgicas).

► Divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo

O SNA é formado por duas divisões, distintas por sua anatomia e por suas funções: a divisão simpática, também chamada de sistema simpático, e a divisão parassimpática, também denominada sistema parassimpático (ver Figura 9.39).

Os primeiros neurônios da cadeia da divisão simpática formam agrupamentos localizados nas porções torácica e lombar da medula

espinal. Por isso, o sistema simpático é chamado também de divisão toracolombar do SNA. Axônios desses neurônios (fibras pré-ganglionares) saem pelas raízes anteriores dos nervos espinais dessas regiões. Os gânglios do sistema simpático contêm os pericários do segundo neurônio da cadeia simpática, que emitem axônios para as células efetoras inervadas pelo simpático. O conjunto dos gânglios simpáticos forma a cadeia vertebral e plexos situados próximos às vísceras (ver Figura 9.39).

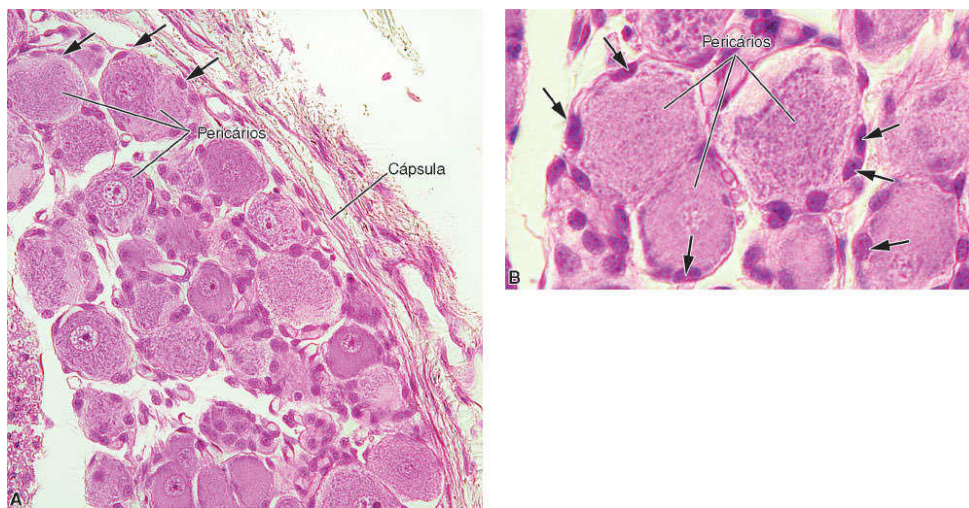



FIGURA 9.38 Gânglio sensorial. **A.** O gânglio é revestido por uma delgada cápsula de tecido conjuntivo. No seu interior há inúmeros pericários de neurônios pseudounipolares envolvidos por células satélites (*setas*). Infelizmente, por esta técnica não se distingue bem o axônio, que é o prolongamento único desse tipo de neurônio. **B.** Detalhe do gânglio evidenciando núcleos de células satélites (*setas*) que recobrem os pericários. (Microscopia óptica. HE. Médio aumento.)

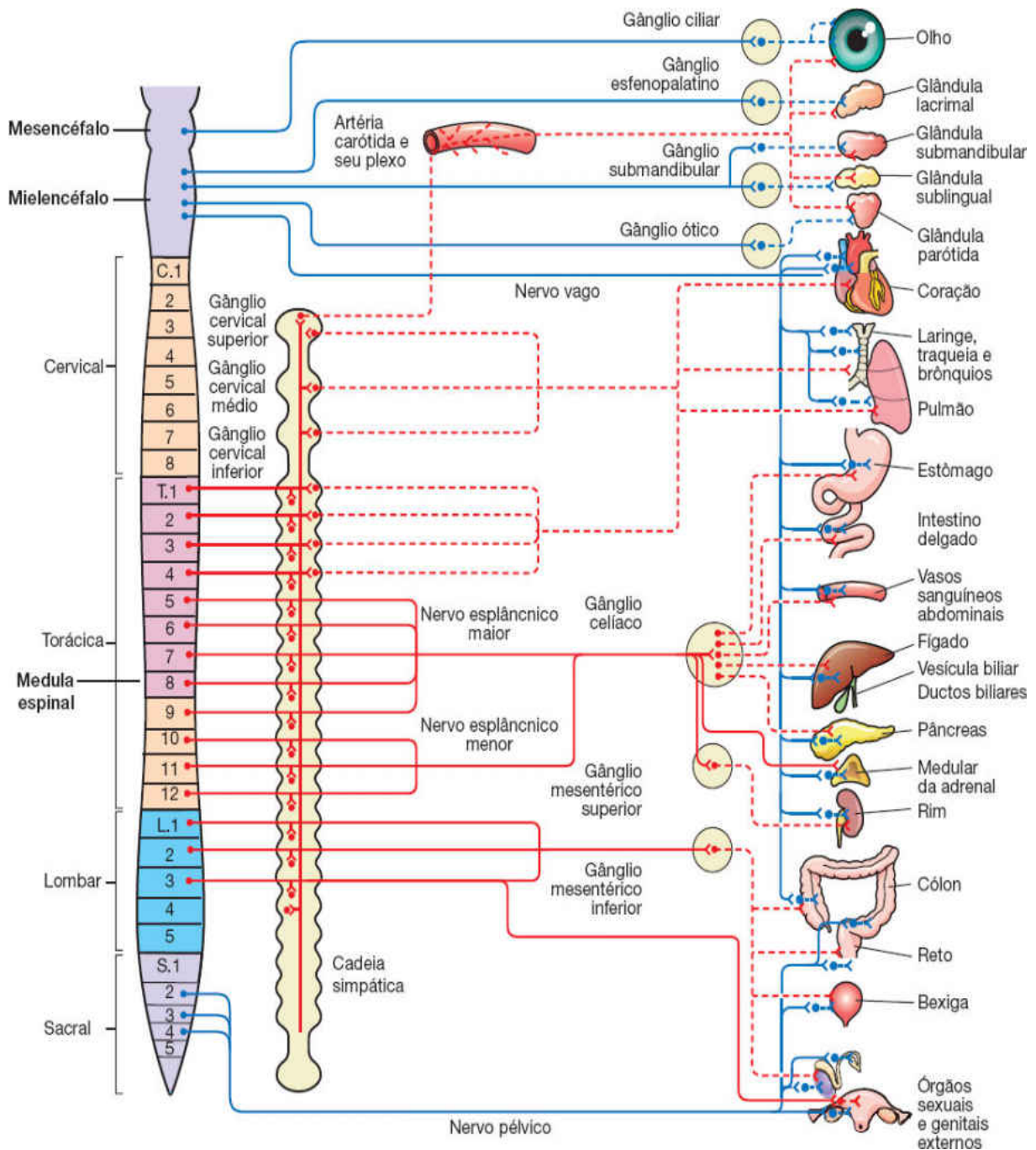



FIGURA 9.39 Principais vias eferentes do sistema nervoso autônomo. As *linhas azuis* representam as fibras da divisão parassimpática ou craniossacral, e as *vermelhas*, as fibras da divisão simpática ou toracolombar. As fibras nervosas pré-ganglionares de ambas as divisões estão representadas por *linhas contínuas*, e as pós-ganglionares, por *linhas tracejadas*. Nos gânglios se estabelecem sinapses entre fibras pré e pós-ganglionares. Estas últimas inervam

as estruturas efetoras (glândulas e músculo liso). (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Youmans, 1962.)

O mediador químico das fibras pós-ganglionares do simpático é a norepinefrina, e as fibras são denominadas fibras adrenérgicas.

Os grupos de pericários dos primeiros neurônios da cadeia do sistema parassimpático situam-se no encéfalo e na porção sacral da medula espinal. As fibras desses neurônios saem por quatro nervos cranianos (III, VII, IX e X) e pelo segundo, terceiro e quarto nervos espinais sacrais. Por essa razão, a divisão parassimpática é denominada também divisão craniossacral do SNA.

O segundo neurônio da cadeia do parassimpático localiza-se em gânglios menores do que os do simpático e sempre perto dos órgãos efetores. Frequentemente, esses neurônios ficam no interior dos órgãos, como, por exemplo, na parede do estômago e do intestino (gânglios intramurais). Nesses casos, as fibras pré-ganglionares penetram nos órgãos e lá estabelecem sinapse com os segundos neurônios das cadeias, os quais emitem fibras pós-ganglinares que inervarão as células efetoras (ver Figura 9.39).

O mediador químico liberado pelas terminações nervosas pré e pós-ganglionares do parassimpático é a acetilcolina. Essa substância é rapidamente destruída por acetilcolinesterase, uma das razões pelas quais os estímulos parassimpáticos são de ação mais breve e mais localizada do que os do simpático.

A maioria dos órgãos inervados pelo SNA recebe fibras do simpático e do parassimpático (ver Figura 9.39). Geralmente, nos órgãos em que o simpático é estimulador, o parassimpático tem ação inibidora, e vice-versa. Por exemplo, a estimulação do

simpático acelera o ritmo cardíaco, enquanto a das fibras parassimpáticas diminui esse ritmo. Em alguns casos, ambos os sistemas agem sinergicamente sobre efetores.

A camada medular da glândula adrenal é o único órgão cujas células efetoras recebem fibras pré-ganglionares, em vez de pós-ganglionares. Norepinefrina e epinefrina são liberadas pelas células da camada medular, que se comportam como se fossem neurônios simpáticos pós-ganglionares. A secreção medular da adrenal tem efeito semelhante à estimulação do sistema simpático.

HISTOLOGIA APLICADA

Degeneração e regeneração do tecido nervoso

Como os neurônios dos mamíferos geralmente não se dividem, a destruição de um neurônio pode representar uma perda permanente. Atualmente, há evidências da existência de células-tronco de neurônios. Os prolongamentos das células nervosas podem, dentro de certos limites, regenerar-se devido à atividade sintética dos respectivos pericários. Por isso, os nervos têm capacidade regenerativa.

Quando uma célula nervosa é destruída, as que a ela se ligam nada sofrem, exceto quando um neurônio recebe impulsos exclusivamente de outro. Nesse caso, o neurônio que fica completamente privado de impulsos nervosos pela destruição do outro sofre a chamada degeneração transneuronal.

Ao contrário dos elementos nervosos, as células da glia, do SNC, e as células de Schwann e células satélites dos gânglios, do SNP, são dotadas de grande capacidade de proliferação. Os espaços deixados pelas células e fibras nervosas do SNC

destruído por acidente ou doença são preenchidos por células da neuróglia.

Em razão de sua distribuição por todo o corpo, as lesões de nervos não são raras. Quando um nervo é seccionado, ocorrem alterações degenerativas, seguidas de uma fase de reparação. Em um nervo lesionado deve-se distinguir a parte da fibra que, pela lesão, desligou-se do seu pericário (segmento distal) e a parte que continua unida a ele (segmento proximal). O segmento proximal, por manter contato com seu centro trófico (o pericário), frequentemente é regenerado, enquanto o segmento distal degenera totalmente e acaba sendo reabsorvido.

A Figura 9.40 ilustra de modo esquemático as modificações que ocorrem nas fibras nervosas lesionadas e nos respectivos pericários.

O corpo celular cujo axônio sofre lesão mostra as seguintes alterações:

- Cromatólise, isto é, dissolução dos corpúsculos de Nissl e consequente diminuição da basofilia citoplasmática
- Aumento do volume do pericário
- Deslocamento do núcleo para a periferia do pericário.

Próximo ao ferimento, uma pequena extensão da fibra lesionada, porém ligada ao pericário (segmento proximal), degenera, mas seu crescimento se inicia logo que os restos alterados são removidos por macrófagos.

No segmento distal, tanto o axônio, agora separado de seu centro trófico (pericário), como a bainha de mielina degeneram totalmente, sendo fagocitados por macrófagos (ver Figura 9.40

B). Enquanto se processam essas alterações, as células de Schwann proliferam, formando colunas celulares compactas, as quais servirão de guia para os axônios que crescerão durante a fase de regeneração.

O segmento proximal do axônio cresce e se ramifica, formando vários filamentos que progridem em direção às colunas de células de Schwann (ver Figura 9.40 C). Todavia, somente as fibras que penetram nessas colunas têm possibilidade de alcançar um órgão efetor (ver Figura 9.40 D). Quando a parte distal do nervo é perdida, como ocorre na amputação de um membro, as fibras nervosas crescem a esmo, formando uma dilatação na extremidade do nervo que pode ser muito dolorosa, chamada de neuroma de amputação (ver Figura 9.40 E).

A eficiência funcional da regeneração depende de as fibras ocuparem as colunas de células de Schwann destinadas aos locais corretos. Em um nervo misto, por exemplo, se as fibras sensoriais regeneradas ocuparem colunas destinadas às placas motoras de um músculo estriado, a função do músculo não será restabelecida. A possibilidade de recuperação funcional é aumentada pelo fato de cada fibra em regeneração dar origem a vários prolongamentos e cada coluna receber prolongamentos de várias fibras.

Plasticidade neuronal

Ao contrário do que se supunha até pouco tempo, o sistema nervoso exibe certo grau de plasticidade mesmo no adulto. A plasticidade é muito grande durante o desenvolvimento embrionário, quando se forma um excesso de neurônios, e os que não estabelecem sinapses corretas com outros neurônios são eliminados. Diversos estudos realizados em mamíferos

adultos mostraram que, após uma lesão do SNC, os circuitos neuronais se reorganizam graças ao crescimento dos prolongamentos dos neurônios, que formam novas sinapses para substituir as perdidas pela lesão. Assim, estabelecem-se novas comunicações, que, dentro de certos limites, podem restabelecer as atividades funcionais dos circuitos perdidos. Essa propriedade do tecido nervoso é denominada plasticidade neuronal. O processo regenerativo é controlado por diversos fatores de crescimento produzidos por neurônios, células da glia e por células-alvo da atividade dos neurônios. Esses fatores de crescimento constituem um grupo de moléculas chamadas neurotrofinas.

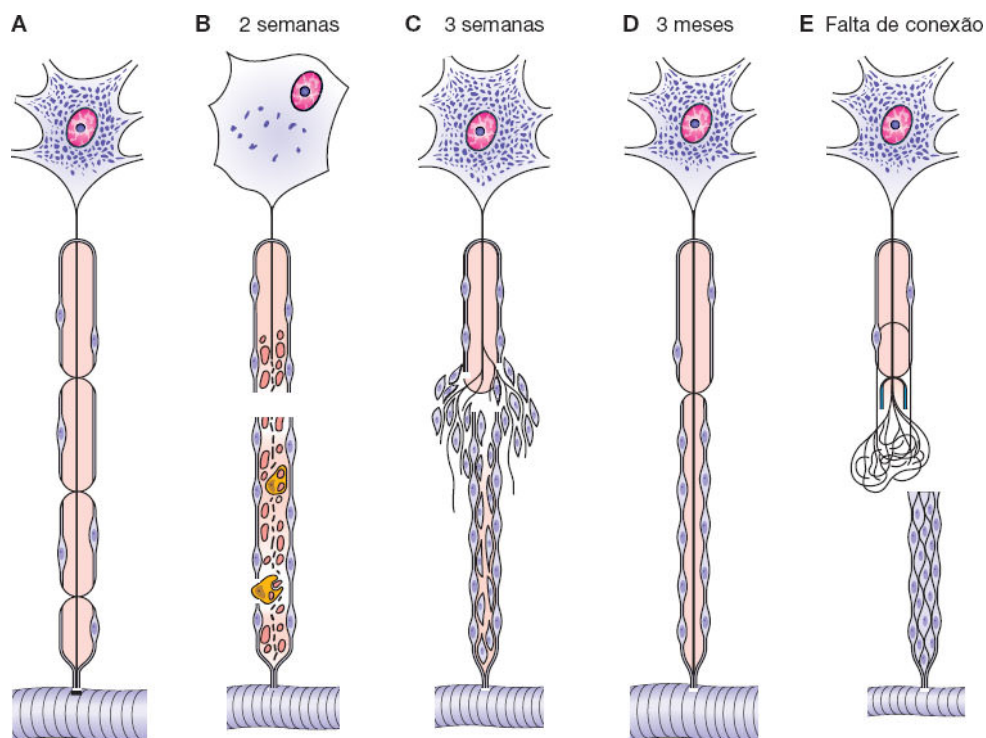



FIGURA 9.40 Modificações que podem ocorrer quando uma fibra nervosa é seccionada. **A.** Fibra nervosa motora normal. Note a posição do núcleo do neurônio e a distribuição da substância de Nissl. **B.** Quando a fibra sofre lesão, o núcleo do neurônio desloca-se para a periferia, e a quantidade da substância de

Nissl diminui (cromatólise). A parte distal da fibra nervosa degenera, havendo fragmentação da mielina, que é fagocitada por macrófagos. **C.** Devido à falta de uso, a fibra muscular estriada atrofia. A proliferação das células de Schwann dá origem a um cilindro, que pode ser penetrado pelos axônios em crescimento. Estes crescem a uma velocidade de 0,5 a 3 mm por dia. **D.** Em caso de um axônio penetrar o cilindro de células de Schwann, a regeneração será bem-sucedida, e a fibra muscular voltará ao seu diâmetro normal. **E.** Quando o axônio não encontra um cilindro de células de Schwann, seu crescimento é desordenado, formando muitas vezes um aglomerado doloroso, o neuroma de amputação. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Willis, 1972.)

BIBLIOGRAFIA

Black JA, Waxman SG. The perinodal astrocyte. Glia. 1988; 1(3):169-83.

Brodal P. The central nervous system. 4. ed. New York: Oxford University Press; 2010.

Bunge MB, Bunge RP, Ris H. Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord. J Biophys Biochem Cytol. 1961; 10:67-94.

Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J et al. Generalized potential of adult neural stem cells. Science. 2000; 288:1660-3.

Compagnone NA, Mellon SH. Neurosteroids biosynthesis and function of this novel neuromodulators. Front Neuroendocrinol. 2000; 21:1-56.

Cormack DH. Essential histology. Philadelphia: Lippincott; 1993.

Gage FH. Mammalian neural stem cell. Science. 2000; 287:1433-8.

Ganong WF. Review of medical physiology. 15. ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1991.

Gonzalez C, Couve A. The axonal endoplasmic reticulum and protein trafficking: cellular bootlegging south of the soma. Semin Cell Dev Biol. 2014; 27:23-31.

Häusser M, Spruston N, Stuart GJ. Diversity and dynamics of dendritic signaling. Science. 2000; 290:739-44.

Heuser JE, Reese TS. Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol. 1981; 88:564-80.

Heuser JE, Salpeter SR. Organization of acethylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated Torpedo postsynaptic membrane. J Cell Biol. 1979; 82:150-73.

Kennedy MB. Signal-processing machines at the postsynaptic density. Science. 2000; 290:750-4.

Krstić RV. Microscopic human anatomy. Berlin: Springer-Verlag; 1991.

Krstić RV. Ultrastructure of the mammalian cell. Berlin: Springer-Verlag; 1979.

Lent R. Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu; 2001.

Noback CR, Strominger NL, Demarest R et al. The human nervous system: structure and function. 6. ed. New York: Humana Press; 2005.

Tsutsui K, Ukena K, Usui M et al. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. Neurosci Res. 2000:36; 261-73.

Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK. The axon: structure, function and pathophysiology. Oxford: Oxford University Press; 1995.

Willis AT. The principles of pathology and bacteriology. 3. ed. London: Butterworth; 1972.

Youmans W. Fundamentals of human physiology. 2. ed. Chicago: Year Book; 1962.

Questões múltipla escolha

1) Assinale as duas alternativas incorretas:

a) Nos organismos existem dois sistemas de integração de sinais que coordenam as funções dos diferentes órgãos: sistema nervoso e sistema endócrino

b) Anatomicamente o sistema nervoso é formado por uma única região, denominada central, que coordena e distribui toda a informação

c) Em termos de populações celulares, o tecido nervoso apresenta dois grupos: neurônios e células da glia

d) O sistema nervoso central está dividido em substância cinzenta, na qual se encontram os corpos celulares dos neurônios e células da glia, e substância branca, na qual estão os prolongamentos dessas células

e) A função fundamental do sistema nervoso é detectar e transmitir sinais

2) Em relação aos neurônios, pode-se dizer que:

a) São células formadas por: corpo celular, dendritos e axônio

b) Todos têm aproximadamente o mesmo tamanho

c) O número de prolongamentos celulares determina o tipo: multipolar, bipolar, pseudounipolar

d) Os pseudounipolares estão presentes durante toda a vida

e) Fisiologicamente são classificados em: motores, sensoriais e interneurônios

3) Assinale três alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O corpo celular do neurônio é considerado um centro trófico, porque é desta área da célula que partem os dendritos

b) O corpo celular do neurônio é considerado um centro trófico, porque é nesta área da célula que estão o núcleo, o retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi

c) Normalmente os dendritos são muito numerosos, uma vez que têm função de receber os sinais vindos de outros neurônios

d) Existem vários axônios para cada neurônio, porque esses prolongamentos têm a função de conduzir de forma eficiente o impulso nervoso para outras células

e) No axônio observam-se dois tipos de fluxo citoplasmáticos, anterógrado e retrógrado, uma vez que as moléculas produzidas no corpo celular devem chegar ao terminal, e outras migram dessa região para o corpo celular

4) Assinale as alternativas corretas:

a) O potencial de ação ou impulso nervoso origina-se com a entrada de Na^+ na célula através de canais

b) A chegada do impulso nervoso à terminação do axônio faz com que ocorra alteração da membrana plasmática nesse local e liberação de neurotransmissores

c) A sinapse é o local onde ocorre o contato direto entre as membranas de duas células nervosas

d) O impulso nervoso que chega à membrana pré-sináptica é convertido em sinal químico que será reconhecido pela membrana pós-sináptica

e) Neurotransmissores são liberados nas sinapses químicas, que são sempre excitatórias para a membrana pós-sináptica

5) Assinale duas alternativas nas quais as células da glia estão associadas corretamente as suas funções:

a) Oligodendrócitos e células de Schwann têm a função de produzir bainhas de mielina no sistema nervoso periférico e central, respectivamente

b) Os astrócitos podem ser fibrosos e protoplasmáticos e desempenham a mesma função

c) Apenas os astrócitos protoplasmáticos têm contato com os vasos sanguíneos

d) As células ependimárias têm função de revestimento, porém não participam da movimentação do líquido cefalorraquidiano

e) As células da micróglia são muito pequenas e têm função de fagocitose e secreção

6) Quais alternativas representam características dos astrócitos?

a) São células em forma de estrela com muitos prolongamentos

b) São ditos fibrosos quando apresentam prolongamentos menos numerosos e mais longos, e estão localizados na substância branca

c) São ditos protoplasmáticos quando apresentam prolongamentos mais numerosos e curtos, e estão localizados na substância cinzenta

d) Podem regular o ambiente em que se encontram uma vez que secretam diversos fatores como norepinefrina e aminoácidos

e) Fazem o contato entre os neurônios, os vasos sanguíneos e a pia-máter

7) Sobre o sistema nervoso central é incorreto dizer que:

a) É constituído pelo cérebro, pelo cerebelo e pela medula espinal

b) É formado por duas regiões denominadas substância cinzenta e substância branca

c) A substância branca não contém corpos celulares de neurônios

d) A substância cinzenta é formada pelos corpos celulares de neurônios e constitui a região externa do H da medula espinal

e) O córtex cerebelar apresenta três camadas diferentes em função do tamanho e tipo de neurônios

8) Assinale duas alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O sistema nervoso central está protegido na caixa craniana e no canal vertebral, porém não está isolado, uma vez que as meninges fazem o contato entre o tecido ósseo e o tecido nervoso

b) Pia-máter, aracnoide e dura-máter são as três camadas que formam as meninges de fora para dentro, porque conectam o periósteo ao tecido nervoso

c) A barreira hematencefálica dificulta a passagem de moléculas do sangue para o tecido nervoso, porque as células endoteliais dos capilares têm permeabilidade muito baixa devido às junções oclusivas

d) Os plexos coroides são projeções da pia-máter para o interior dos ventrículos e têm função protetora, uma vez que revestem as estruturas que estão em contato

e) A hidrocefalia é caracterizada pela dilatação dos ventrículos encefálicos, uma vez que ocorre aumento da permeabilidade dos capilares no tecido nervoso

9) Assinale duas alternativas incorretas sobre o sistema nervoso periférico:

a) A fibra nervosa representa um axônio e seu envoltório, que pode ser determinado por uma única dobra da membrana da célula de Schwann na fibra amielínica, ou por múltiplas dobras nas fibras mielínicas

b) Nas fibras mielínicas a bainha é interrompida em intervalos regulares, formando os nódulos de Ranvier

c) Uma única célula de Schwann pode envolver vários axônios, como ocorre nas fibras amielínicas

d) Os nervos representam conjuntos de fibras e são sustentados por uma camada única de tecido conjuntivo denominada endoneuro

e) No sistema nervoso periférico, além dos nervos, encontram-se também os gânglios, que são formados somente por células da glia

10) Assinale as alternativas corretas:

a) Apesar dos neurônios não sofrerem divisão, seus prolongamentos podem se regenerar

b) As células da glia se dividem

c) Quando uma fibra nervosa é seccionada pode ocorrer regeneração que depende da orientação das células de Schwann

d) A reorganização dos circuitos após uma lesão e a formação de novas sinapses pode reestabelecer circuitos neuronais, processo denominado plasticidade neuronal

e) Não há plasticidade neuronal em indivíduos adultos

10 TECIDO MUSCULAR

INTRODUÇÃO

O tecido muscular é constituído de células alongadas, que contêm grande quantidade de filamentos citoplasmáticos compostos de proteínas cujo arranjo torna possível a transformação de energia química em energia mecânica. Estas proteínas produzem a força necessária para a contração das células e do tecido muscular, utilizando a energia armazenada em moléculas de trifosfato de adenosina (ATP).

As células musculares têm origem mesodérmica, e, durante sua diferenciação, há síntese de proteínas filamentosas concomitantemente ao alongamento das células. De acordo com

suas características morfológicas e funcionais, distinguem-se três tipos de tecido muscular (Figura 10.1): o músculo estriado esquelético, o músculo estriado cardíaco e o músculo liso. Por serem alongadas, as células musculares são também denominadas fibras.

O músculo estriado esquelético é formado por feixes de células cilíndricas multinucleadas e muito longas, com estriações transversais. Essas células, ou fibras, têm contração rápida e vigorosa e estão sujeitas ao controle voluntário. O músculo estriado cardíaco, cujas células também apresentam estrias transversais, é formado por células alongadas, porém muito mais curtas que as do músculo esquelético. Suas fibras são ramificadas e se unem por meio de estruturas chamadas discos intercalares, encontradas exclusivamente no músculo cardíaco. A contração das células musculares cardíacas é involuntária, vigorosa e rítmica. O músculo liso é formado por células fusiformes que não têm estrias transversais. Nele, o processo de contração é lento e não está sujeito ao controle voluntário.

Determinados componentes das células musculares receberam nomes especiais. A membrana celular é chamada de sarcolema; o citosol, de sarcoplasma; e o retículo endoplasmático liso, de retículo sarcoplasmático.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

O tecido muscular esquelético é formado por feixes de células muito longas (até 30 cm), cilíndricas, multinucleadas e com inúmeros filamentos cilíndricos chamados miofibrilas (Figuras 10.2 e 10.3). O diâmetro das fibras musculares estriadas esqueléticas

varia de 10 a 100 µm. Essas fibras se originam no embrião pela fusão de células alongadas, os mioblastos. Nas fibras musculares esqueléticas, os numerosos núcleos elípticos localizam-se na periferia, logo abaixo do sarcolema. Essa localização nuclear característica ajuda a distinguir o músculo esquelético do músculo cardíaco, ambos com estriações transversais, uma vez que, no músculo cardíaco, os núcleos são centrais.

HISTOLOGIA APLICADA

As variações no diâmetro das fibras musculares esqueléticas dependem de vários fatores, como: músculo considerado, idade, sexo, estado de nutrição e treinamento físico. Sabe-se que o exercício aumenta a musculatura e diminui a quantidade de tecido adiposo. O aumento da musculatura por meio do exercício se deve à formação de novas miofibrilas, com aumento do diâmetro das fibras musculares. Esse processo, caracterizado pelo aumento de volume das células, chama-se hipertrofia, enquanto o crescimento decorrente da proliferação das células chama-se hiperplasia. A hiperplasia é comum em outros tecidos, mas não nos músculos esquelético e cardíaco. Em contrapartida, o músculo liso é dotado da capacidade de multiplicação celular, podendo aumentar de volume por hiperplasia.

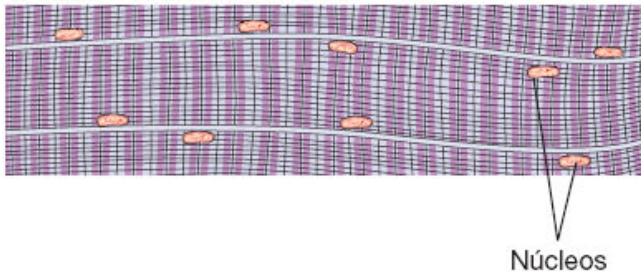
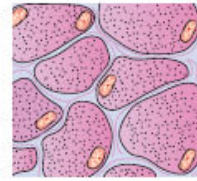
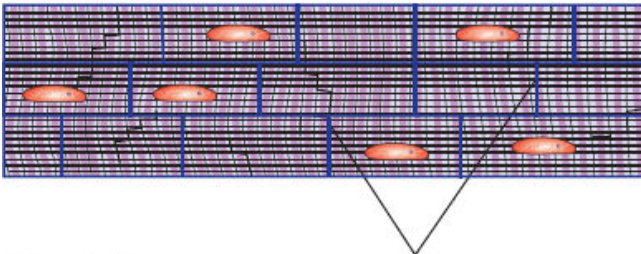
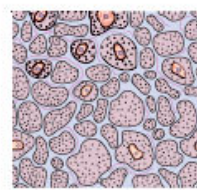
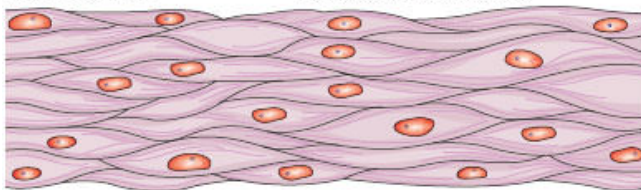



FIGURA 10.1 Características histológicas dos três tipos de tecido muscular. *Na coluna à esquerda*, o aspecto desses tecidos em cortes longitudinais e, *à direita*, em cortes transversais. O músculo esquelético é constituído por fibras com grande diâmetro, longas e multinucleadas. Os núcleos situam-se na periferia da fibra. O músculo cardíaco é constituído por células curtas e unidas pelos discos intercalares. Cada célula tem apenas um ou dois núcleos, localizados no centro. O tecido muscular liso é um agregado de células fusiformes, com um núcleo na parte mais dilatada da célula.

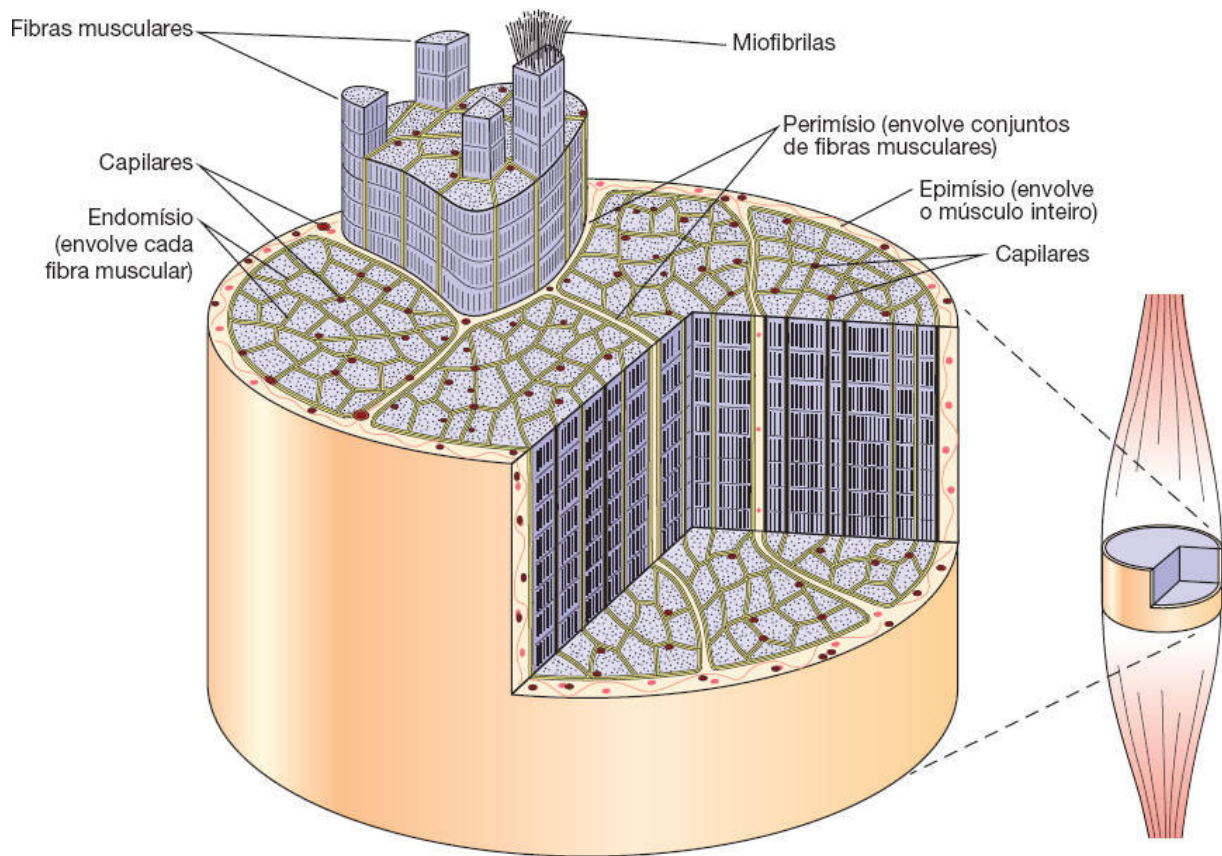



FIGURA 10.2 Organização de um músculo estriado esquelético. Observe a disposição das fibras musculares em feixes e sua separação por diferentes níveis de camadas de tecido conjuntivo: epimísio, perimísio e endomísio. *À direita*, o esboço de um músculo do qual foi retirado um segmento (*em tracejado*), representado na figura maior, *à esquerda*.

► Organização do músculo esquelético

Os músculos, como o bíceps ou o deltoide, por exemplo, são formados por milhares de fibras musculares organizadas em conjuntos de feixes. Estes são envolvidos por uma camada de tecido conjuntivo chamada epimísio (ver Figuras 10.2 e 10.4), que recobre o músculo inteiro. Do epimísio partem finos septos de

tecido conjuntivo que se dirigem para o interior do músculo, separando os feixes. Esses septos constituem o perimísio. Assim, o perimísio envolve os feixes de fibras. Entre as fibras musculares há uma delicada camada de tecido conjuntivo, denominada endomísio (ver Figura 10.4), formada por fibras reticulares e células do tecido conjuntivo. O endomísio contém uma extensa rede de capilares sanguíneos (Figura 10.5). Cada célula muscular esquelética é envolvida por uma lâmina basal (Figura 10.6). O tecido conjuntivo do músculo contém ainda vasos linfáticos e nervos.

Uma função importante do tecido conjuntivo é manter unidas as fibras musculares de um músculo, além de agir na transmissão das forças produzidas pelo músculo na sua contração.

Os vasos sanguíneos penetram o músculo através dos septos de tecido conjuntivo do perimísio e formam uma extensa rede de capilares sanguíneos situados no endomísio, entre as fibras musculares (ver Figura 10.6).

Alguns músculos se afilam nas extremidades, observando-se uma transição gradual de músculo para tendão. Nessa região de transição, as fibras de colágeno do tendão inserem-se em dobras complexas do sarcolema.

► Estrutura das fibras musculares esqueléticas

Quando observadas ao microscópio óptico, as fibras musculares esqueléticas mostram estriações transversais caracterizadas pela alternância de faixas claras e escuras (Figuras 10.7 e 10.8). Quando fibras musculares estriadas (esqueléticas e cardíacas) são observadas por meio de um microscópio de polarização, a faixa

escura se apresenta anisotrópica (brilhante) e, por isso, recebe o nome de banda A, enquanto a faixa clara, ou banda I, se apresenta isotrópica (escura). No centro de cada banda I nota-se uma linha transversal escura, a linha Z, melhor chamada de disco Z (ver Figura 10.8). A banda A tem uma zona mais clara no seu centro, a banda H, observável ao microscópio óptico após colorações especiais.

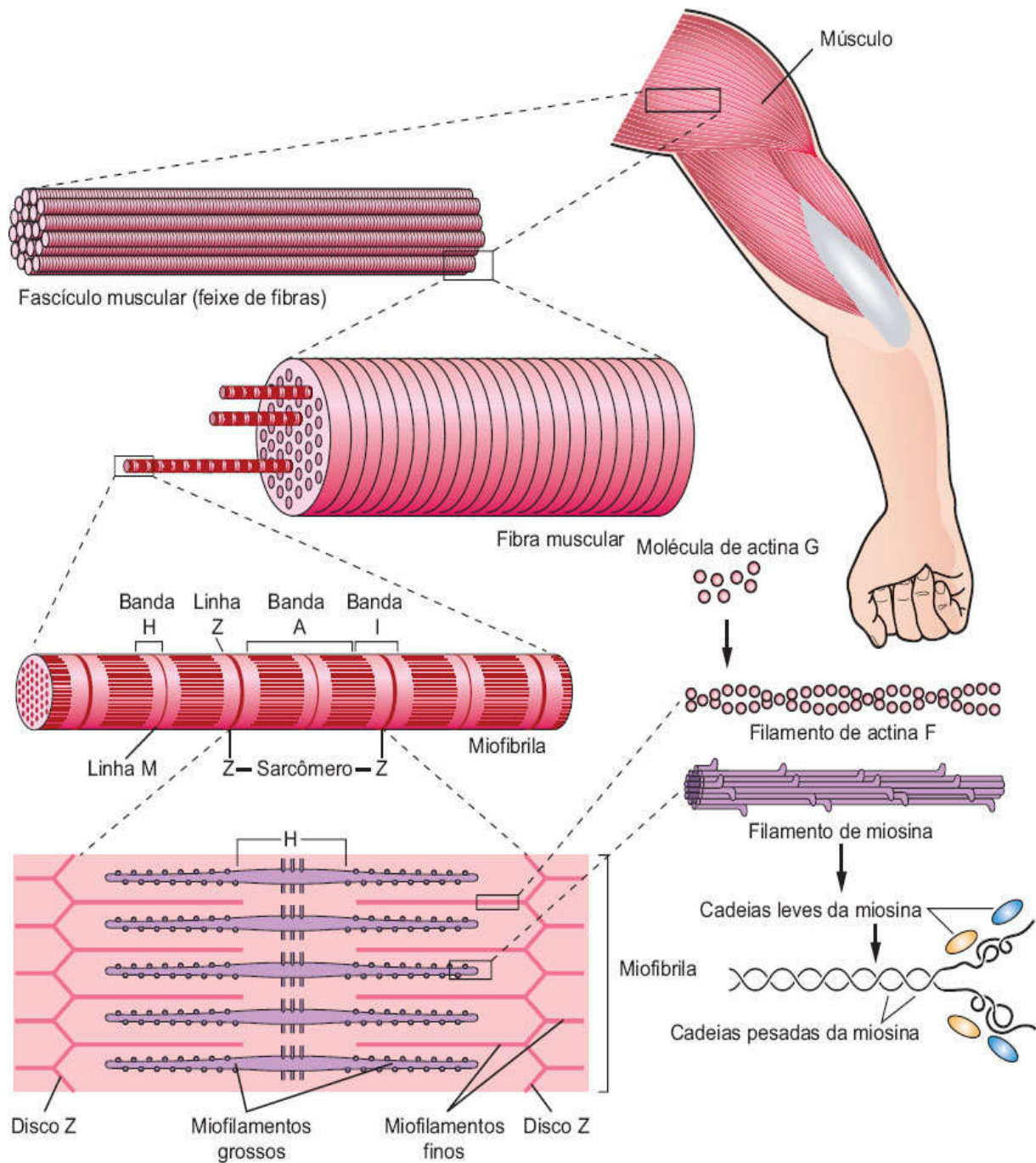



FIGURA 10.3 Músculo estriado esquelético observado em várias dimensões. Em destaque, as miofibrilas que constituem o aparelho contrátil e seus componentes estruturais e moleculares. Observe a posição dos filamentos finos e grossos no sarcômero. A estrutura molecular desses elementos é mostrada *à direita, embaixo*. (Ilustração de Sylvia Colard Keene. Reproduzida, com autorização, de Bloom e Fawcett, 1968.)

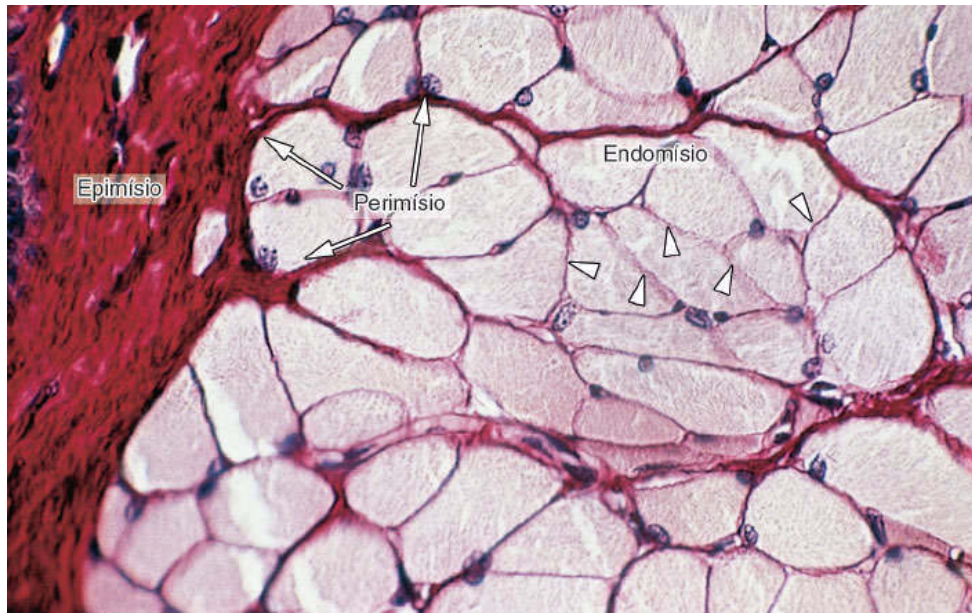



FIGURA 10.4 Corte transversal de músculo estriado esquelético, que mostra o epimísio, o perimísio (*setas*) e o endomísio (*pontas de seta*). (Picrosirius-hematoxilina. Grande aumento.)

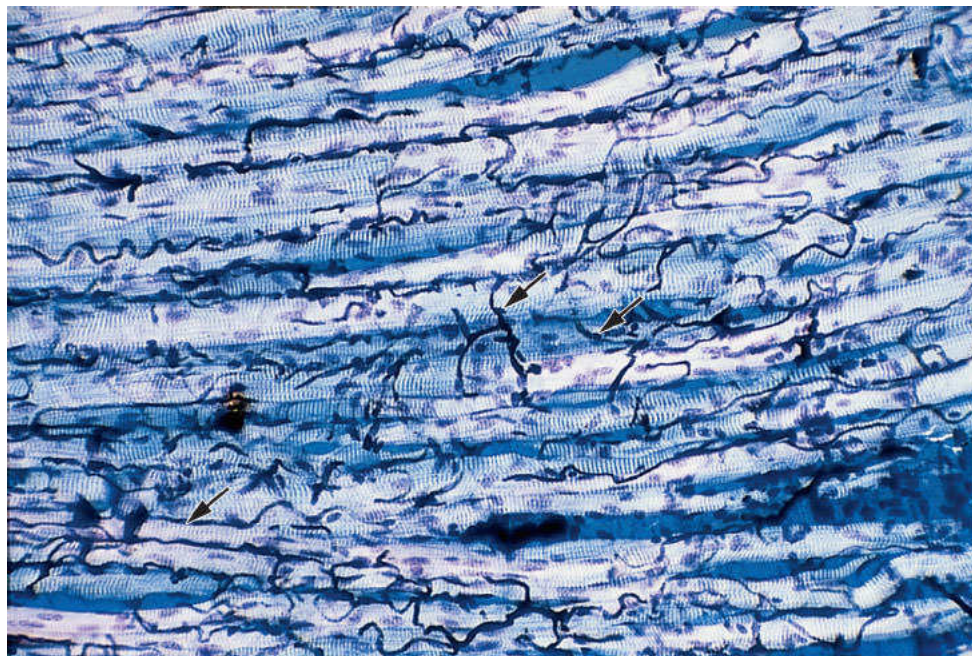



FIGURA 10.5 Corte longitudinal de músculo esquelético. Para demonstrar os vasos sanguíneos, estes foram injetados com resina plástica antes do sacrifício do animal. Observe a extensa rede de capilares sanguíneos (*setas*) em volta das fibras musculares. (Corante de Giemsa. Fotomicrografia com luz polarizada. Pequeno aumento.)

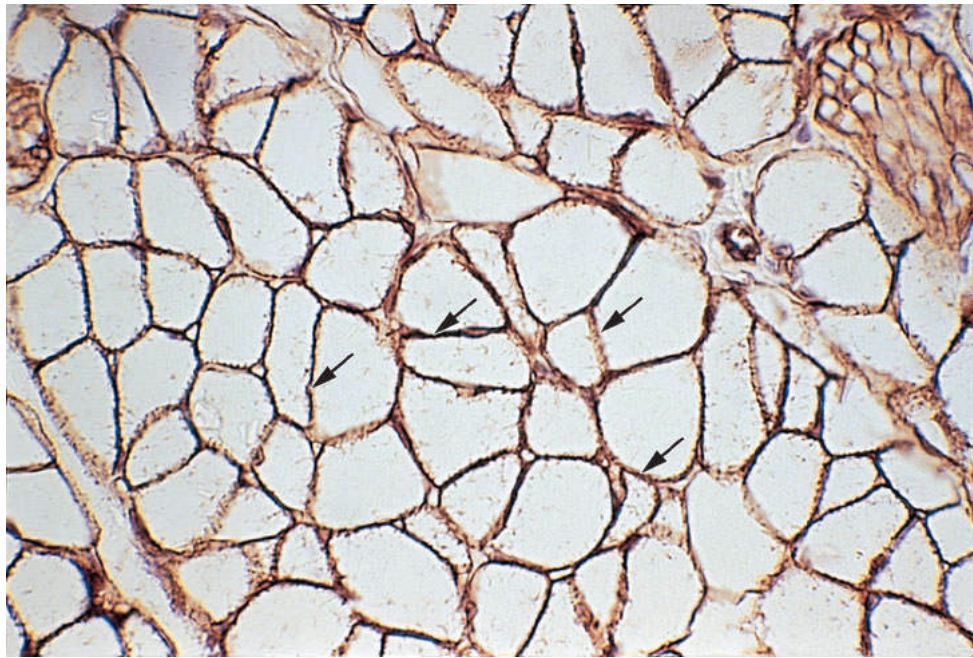



FIGURA 10.6 Corte transversal de músculo esquelético submetido a técnica imuno-histoquímica para demonstrar laminina, uma glicoproteína presente nas lâminas basais. A localização da laminina é vista em cor marrom (*setas*). No *canto superior direito*, há um pequeno nervo em corte oblíquo. Também existe laminina em volta das fibras nervosas. (Grande aumento.)

Por que as fibras têm o aspecto estriado

Cada fibra muscular contém milhares de filamentos cilíndricos chamados miofibrilas, que medem 1 a 2 μm de diâmetro e são

paralelas ao eixo maior da fibra muscular, isto é, percorrem a fibra em sua extensão (ver Figuras 10.2 e 10.3).

Cada miofibrila é formada pela sequência repetitiva de unidades denominadas sarcômeros, que medem cerca de 2,5 μm de comprimento e são formados pela região da miofibrila situada entre dois discos Z sucessivos. Cada sarcômero contém uma banda A ladeada por duas semibandas I (ver Figura 10.8).

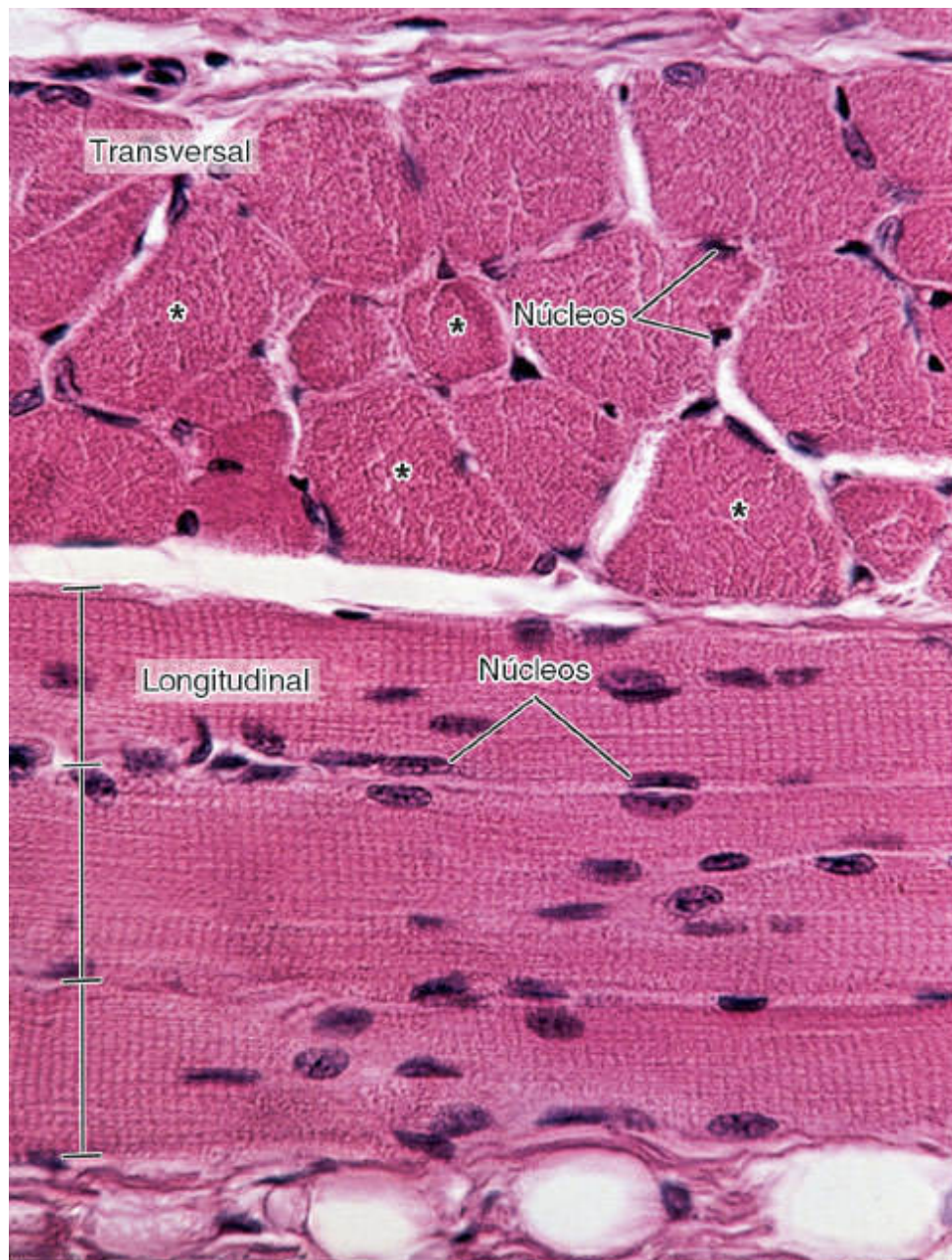



FIGURA 10.7 Fibras musculares estriadas esqueléticas. Em corte transversal das fibras musculares (*parte superior*), várias estão indicadas por *asteriscos*. O aspecto granuloso do citoplasma representa miofibrilas seccionadas transversalmente. Observe a localização periférica dos núcleos. Na *porção inferior da figura*, há três fibras seccionadas longitudinalmente e indicadas por *barras*. Note a estriação transversal característica dessas fibras. (Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.)

Os sarcômeros das inúmeras miofibrilas de cada fibra muscular estriada dispõem-se “em registro”, isto é, as diversas faixas de uma miofibrila estão alinhadas com as faixas correspondentes das miofibrilas adjacentes. Por esse motivo, quando se observa uma fibra muscular seccionada em corte longitudinal, as bandas aparentam percorrer a fibra em toda a sua espessura (ver Figuras 10.7 e 10.8).

O exame de células musculares estriadas ao microscópio eletrônico de transmissão mostrou a presença das bandas A, I e os discos Z, já observados por microscopia óptica (Figuras 10.9 e 10.10). Além disso, a microscopia eletrônica revelou que as miofibrilas são constituídas por longos filamentos altamente organizados dispostos longitudinalmente e, portanto, paralelamente ao eixo das células (ver Figuras 10.9 e 10.10).

Esses filamentos, chamados miofilamentos, são de dois tipos: finos e grossos (ver Figura 10.3). As miofibrilas e seus filamentos e discos Z são constituídos de centenas de diferentes tipos de moléculas proteicas. Nos filamentos finos predominam moléculas de actina, e nos filamentos grossos predominam moléculas de miosina II.

Distribuição dos miofilamentos e de suas moléculas nos sarcômeros

Conforme já exposto, cada miofibrila é um longo cilindro formado por uma sequência de inúmeros sarcômeros, cada qual delimitado por dois discos Z, um em cada extremidade (ver Figura 10.3). Nos discos Z de cada sarcômero ancoram-se os miofilamentos finos (ou simplesmente filamentos finos) pertencentes a cada um dos lados limitados pelo disco (ver Figura 10.3). Estes filamentos paralelos se dirigem para o centro de cada sarcômero, onde suas extremidades se intercalam com os filamentos grossos, dispostos paralelamente entre si na região central de cada sarcômero.

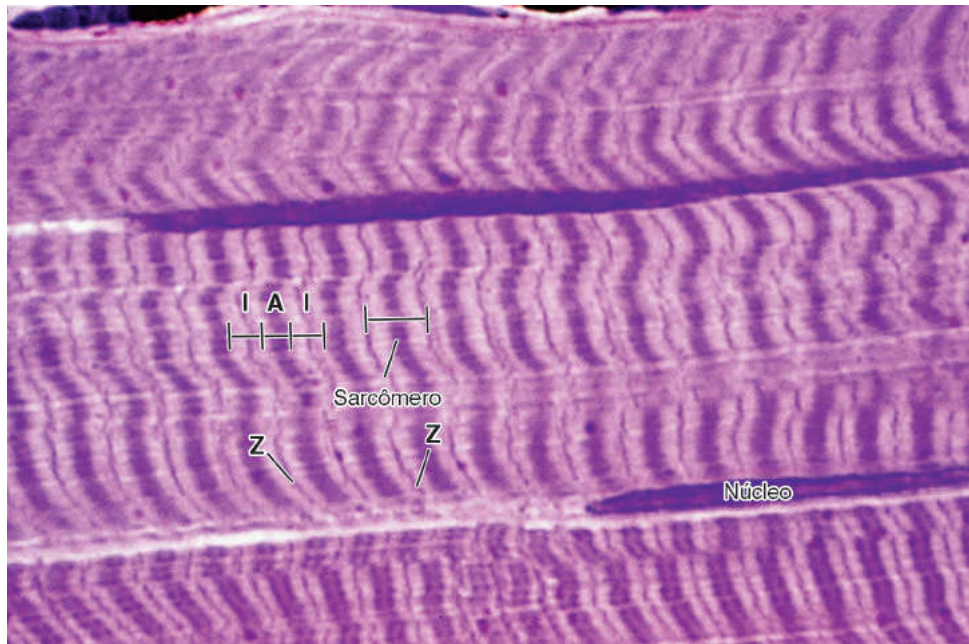



FIGURA 10.8 Corte longitudinal de três fibras musculares esqueléticas. Observe os limites dos sarcômeros; as bandas A, escuras; e as bandas I, claras. As bandas I contêm os discos Z, delgados e escuros. (Corante de Giemsa. Grande aumento.)

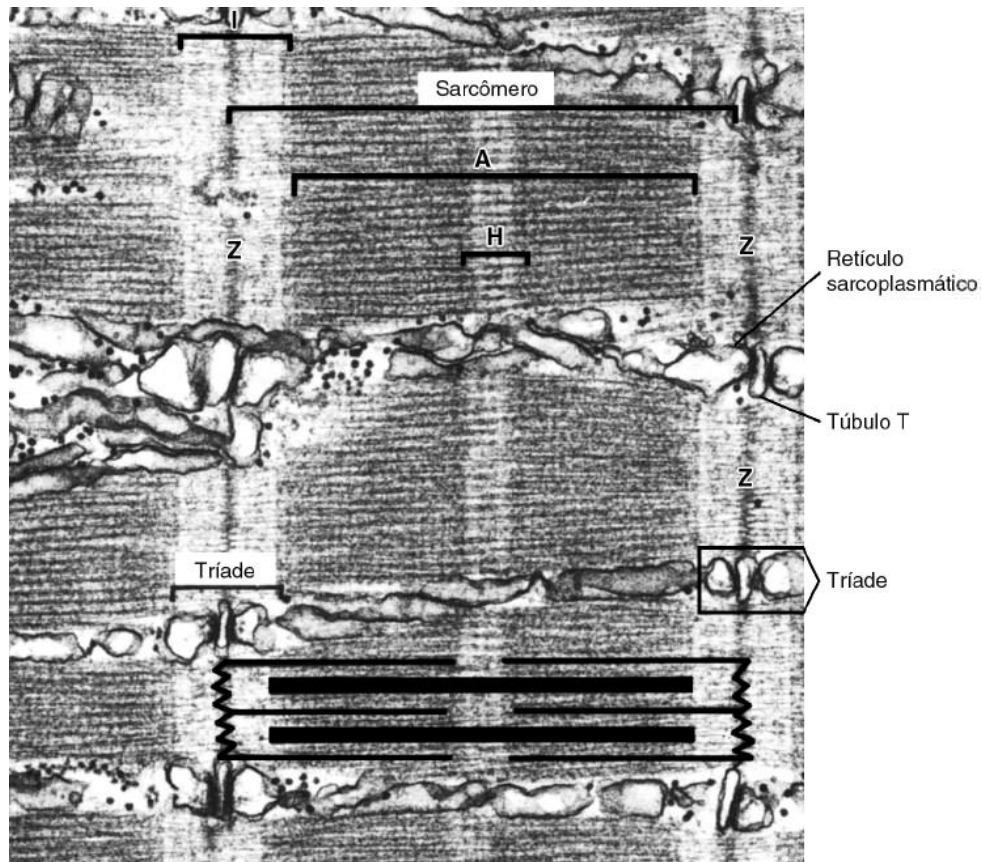



FIGURA 10.9 Eletromicrografia de fibra muscular estriada de girino cortada longitudinalmente. Na imagem há várias miofibrilas. Observe o sarcômero de uma delas com as bandas A, I, H e o disco Z. Na parte inferior do desenho, está ilustrada a posição dos filamentos finos e grossos no sarcômero. Várias tríades formadas por duas cisternas de retículo sarcoplasmático e túbulo T estão indicadas. (42.700×. Cortesia de K.R. Porter.)

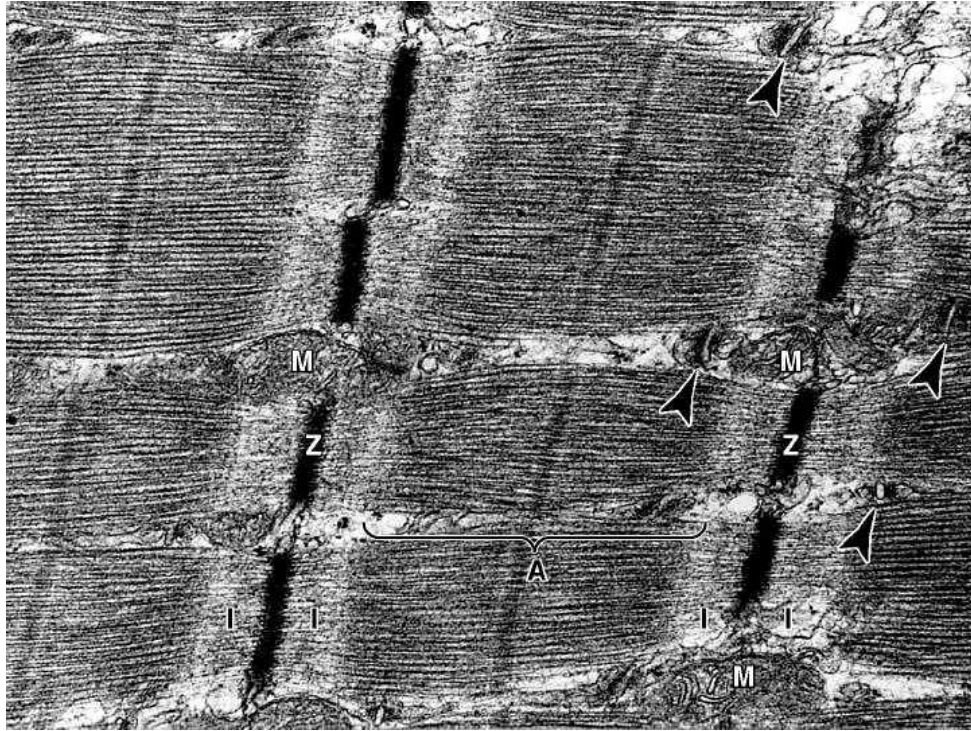



FIGURA 10.10 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de fibra muscular esquelética de macaco. Observe as mitocôndrias (M) entre os feixes de miofibrilas. As *pontas de seta* indicam tríades – duas em cada sarcômero – localizadas nas junções entre as bandas A e I. I: banda I; A: banda A; Z: disco Z. (40.000×. Reproduzida, com autorização, de Junqueira e Salles, 1975.)

Como resultado dessa organização, a banda I é formada somente por filamentos finos (ver Figuras 10.3 e 10.9 a 10.11). Os filamentos grossos ocupam a banda A na região central do sarcômero. Na porção externa de cada banda A, existem filamentos finos intercalados com filamentos grossos. Esses segmentos de superposição se estendem até as bordas da banda H, que, situada na porção mais central de cada sarcômero, contém somente filamentos grossos. A Figura 10.3 mostra essa disposição.

Secções transversais de miofibrilas observadas por microscopia eletrônica mostram presença ou ausência de filamentos em diversas regiões do sarcômero (ver Figura 10.11). Pode-se também observar a rigorosa disposição dos filamentos finos em torno de cada filamento grosso, na proporção de 6:1.

As miofibrilas do músculo estriado contêm quatro proteínas principais: miosina, actina, tropomiosina e troponina. Os filamentos grossos são formados de miosina II, e as outras três proteínas são encontradas nos filamentos finos. A miosina e a actina, juntas, representam 55% do total das proteínas do músculo estriado.

A actina apresenta-se sob a forma de polímeros longos chamados de actina F, formados por duas cadeias de monômeros globulares (actina G) torcidas uma sobre a outra, em hélice dupla (ver Figuras 10.3 e 10.12). Cada monômero de actina G tem 5,6 nm de diâmetro. As moléculas de actina G são assimétricas (uma extremidade é diferente da outra). Quando esses monômeros se polimerizam para formar a actina F, a frente de um monômero liga-se à região terminal do outro, produzindo um filamento que também é polarizado. Cada monômero globular de actina G tem um sítio que interage com a miosina. Os filamentos de actina ancorados perpendicularmente em cada lado do disco Z exibem polaridades opostas, em cada lado dessa linha.

A tropomiosina é uma molécula longa e fina, com cerca de 40 nm de comprimento, constituída por duas cadeias polipeptídicas enroladas entre si. As moléculas de tropomiosina unem-se pelas extremidades para formar filamentos, colocados ao longo do sulco existente entre os dois filamentos de actina F (ver Figura 10.12).

A troponina é um complexo de três subunidades: TnT, que se liga fortemente à tropomiosina, TnC, que tem grande afinidade por íons cálcio (Ca^{2+}), e TnI, que cobre o sítio ativo da actina, no qual

ocorre a interação da actina com a miosina. Cada molécula de tropomiosina tem um local específico em que se prende um complexo (três subunidades) de troponina (ver Figura 10.12).

A molécula de miosina II é grande (massa molecular de 500 kDa). Tem a forma de um bastão, com 20 nm de comprimento e 2 a 3 nm de diâmetro, e é formada por duas cadeias enroladas em hélice (ver Figura 10.3). Em uma das extremidades, a miosina apresenta uma saliência globular, ou cabeça, que contém locais específicos para combinação com ATP e é dotada de atividade ATPásica. É nesta parte da molécula que se encontra o local de combinação com a actina e que ocorre a hidrólise de ATP para liberar a energia utilizada na contração. Em laboratório, quando submetida a ligeira proteólise, a molécula de miosina pode ser dividida em dois fragmentos: meromiosina leve e meromiosina pesada. O fragmento leve corresponde à maior parte da porção em bastão da molécula, enquanto o pesado contém a saliência globular (cabeça) mais uma parte do bastão (ver Figura 10.3).

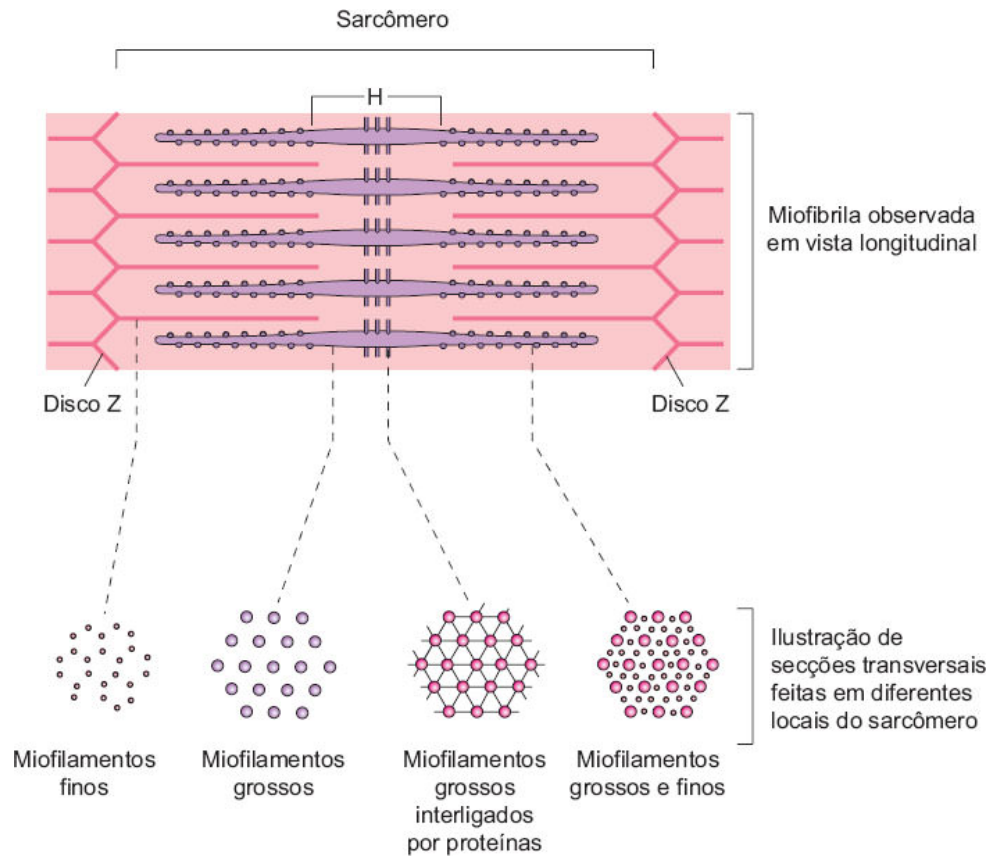



FIGURA 10.11 Observe, na *porção superior* da figura, a distribuição dos miofilamentos em um sarcômero. A *porção inferior* mostra como os miofilamentos seriam observados em secções transversais de diferentes locais do sarcômero, indicados pelas linhas tracejadas. Em alguns locais há somente um tipo de miofilamento, enquanto em outros há interposição de filamentos finos e grossos.

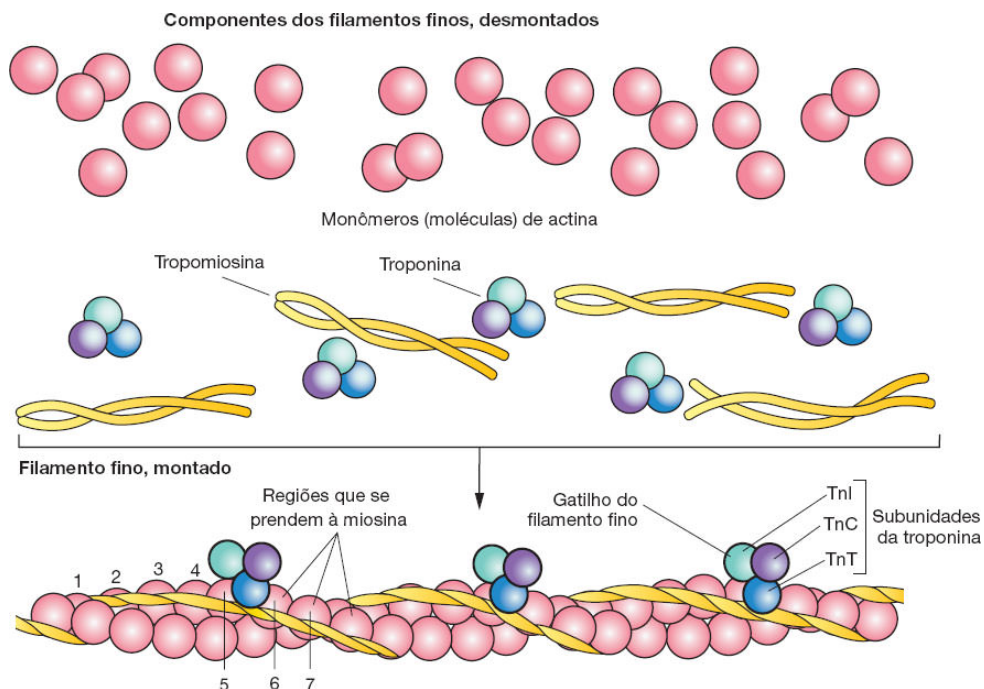



FIGURA 10.12 Esquema simplificado das três principais proteínas (actina, tropomiosina e troponina) dos miofilamentos finos e a estrutura desses filamentos. *Na parte superior*, as três proteínas isoladas e, *na inferior*, sua disposição no filamento. Observe que cada molécula de tropomiosina ocupa o sulco em uma extensão de sete moléculas de actina. Para cada molécula de tropomiosina existe uma de troponina composta de três polipeptídios globosos (TnI, TnC e TnT).

As moléculas de miosina estão dispostas nos filamentos grossos de tal maneira que suas regiões em bastão se sobrepõem, e as cabeças situam-se nas extremidades do miofilamento. A parte central do sarcômero, que corresponde à banda H, é uma região da miosina constituída exclusivamente do segmento em bastão das moléculas. No centro da banda H encontra-se a linha M, formada por ligações laterais entre filamentos grossos adjacentes, que são importantes para a manutenção correta do filamento no sarcômero.

Há várias proteínas que constituem a linha M, entre as quais se destaca a miomesina.

Muitas outras proteínas fazem parte do sarcômero. A titina é formada por uma enorme cadeia que percorre quase a metade do comprimento do sarcômero, a partir do disco Z até a linha M. A nebulina também tem uma longa cadeia, e acredita-se que proporcione, junto com a titina, estabilidade para o sarcômero.

Por microscopia eletrônica de alta resolução, é possível observar pontes transversais entre os filamentos finos e os grossos. Essas pontes são formadas pela cabeça da miosina mais um pequeno segmento da parte alongada (em bastão) da molécula.

A precisa organização dos filamentos no interior das miofibrilas é mantida por diversas proteínas, como, por exemplo, os filamentos intermediários de desmina, que ligam as miofibrilas umas às outras. Proteínas presentes no disco Z também são importantes para a manutenção da estrutura da miofibrila, pois os filamentos finos se ancoram nesse disco. O conjunto de miofibrilas de cada célula, por sua vez, é ancorado à membrana plasmática da célula muscular por meio de diversas proteínas que têm afinidade tanto pelos miofilamentos como por proteínas da membrana plasmática. Uma dessas proteínas, chamada distrofina, liga os filamentos de actina a proteínas do sarcolema (ver adiante a importância funcional dessa ligação).

HISTOLOGIA APLICADA

A distrofia muscular de Duchenne é uma miopatia hereditária, ligada ao cromossomo X. Causa lesões progressivas das fibras musculares e, frequentemente, leva à morte prematura. No músculo esquelético desses doentes,

nota-se que a distrofina é inexistente ou sua molécula é defeituosa.

Inervação e junção mioneural

A contração das fibras musculares esqueléticas é comandada por nervos motores que se ramificam no tecido conjuntivo do perimísio, originando numerosos ramos. No local de contato com a fibra muscular, os delgados ramos finais do nervo perdem sua bainha de mielina, e o axônio é recoberto apenas por uma delgada camada de citoplasma das células de Schwann. Um conjunto de terminações axonais e suas extremidades dilatadas se aproximam do sarcolema e constituem uma placa motora (Figura 10.13), na qual cada uma das dilatações dos axônios constitui, com pequenas depressões do plasmalema, estruturas semelhantes a sinapses, chamadas junções mioneurais (ver Figura 10.13). Nesses locais, as membranas do axônio e da célula muscular são separadas por um espaço muito delgado. As dilatações dos terminais axonais têm numerosas mitocôndrias e vesículas sinápticas que contêm o neurotransmissor acetilcolina.

No local da junção, o sarcolema da célula muscular forma muitas invaginações chamadas pregas ou dobras juncionais, aumentando a superfície da região. O sarcoplasma abaixo dessas dobras contém numerosas mitocôndrias, ribossomos e grânulos de glicogênio. O sarcolema da junção tem milhares de receptores para acetilcolina, do tipo nicotínico, os quais são também canais iônicos dependentes de ligantes, isto é, abrem-se quando reconhecem a acetilcolina.

Quando um potencial de ação chega ao terminal axônico, há liberação de acetilcolina para a fenda existente entre a membrana

do axônio e da célula muscular. A acetilcolina liga-se aos seus receptores e permite a entrada súbita de íons sódio através do sarcolema no local da junção, resultando na despolarização local do sarcolema. O excesso de acetilcolina é hidrolisado pela colinesterase encontrada na fenda sináptica. A destruição da acetilcolina é necessária para evitar o contato prolongado do neurotransmissor com os receptores do sarcolema.

A despolarização iniciada na placa motora devido à entrada de íons sódio propaga-se ao longo da membrana da fibra muscular.

Sistema de túbulos transversais ou sistema T

As fibras musculares estriadas (esqueléticas e cardíacas) têm estruturas especializadas em conduzir a despolarização da membrana rapidamente e de maneira eficiente para o interior da célula. Por meio dessas estruturas, as miofibrilas da fibra podem ser ativadas a se contraírem de maneira sincrônica.

A estrutura consiste no sistema de túbulos transversais ou sistema T (ver Figuras 10.13 e 10.14), constituído por uma rede de milhares de invaginações tubulares da membrana plasmática da fibra muscular chamadas túbulos T (túbulos transversais). Estes se dirigem para o interior da célula, atravessam o interior do citosol e circundam as miofibrilas nas regiões dos limites entre as bandas A e I de cada sarcômero (ver Figura 10.14). Dessa maneira, a despolarização da membrana da superfície celular é transmitida para o interior da célula ao longo das membranas dos túbulos T.

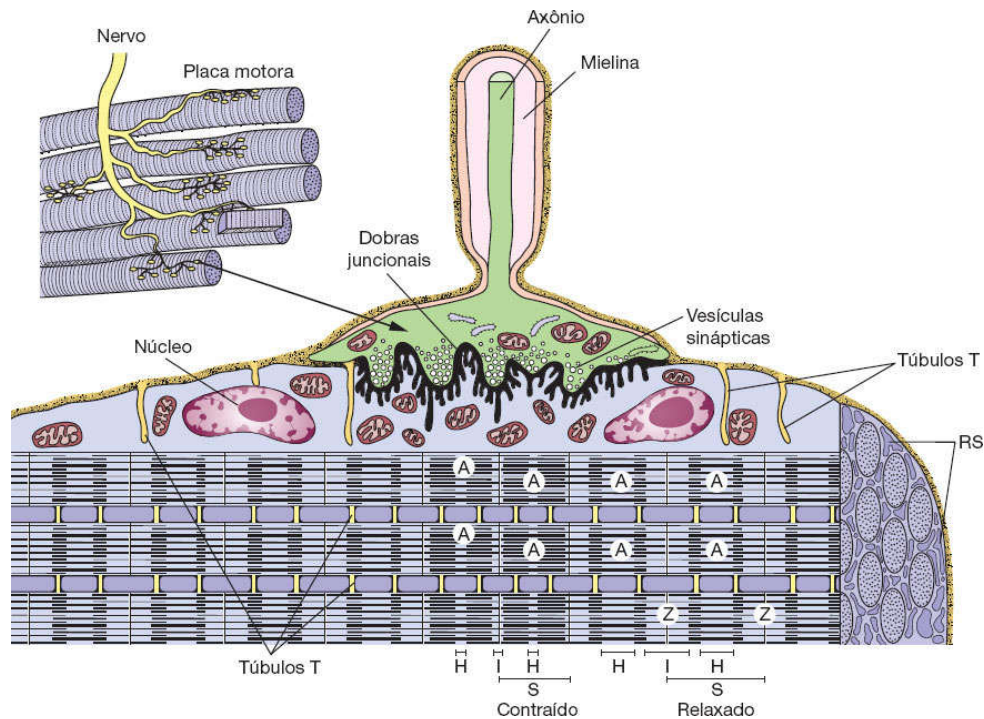



FIGURA 10.13 Placa motora e junção mioneural. *Em cima, à esquerda*, há várias placas motoras formadas por conjuntos de dilatações de terminações de um axônio (telodendros) próximas a fibras musculares esqueléticas. Uma dessas dilatações está representada *no centro da figura*, conforme é observada por microscopia eletrônica de transmissão. *Em verde*, observa-se a dilatação contendo vesículas com neurotransmissores. Ela está apoiada sobre o sarcolema, ambos separados por um estreito espaço (*em preto*). Nesta região, o sarcolema tem muitas pregas, nas quais se encontram milhares de receptores para neurotransmissores. Observe que há muitas invaginações tubulares do sarcolema, os túbulos T, que penetram no citosol em direção às miofibrilas e conduzem a despolarização da membrana da fibra muscular causada pelo estímulo nervoso. *Na porção inferior*, estão representados dois sarcômeros, um relaxado e um contraído. Neste último, os filamentos finos foram movidos para o centro do sarcômero, que, em consequência, se tornou mais curto. RS: retículo sarcoplasmático.

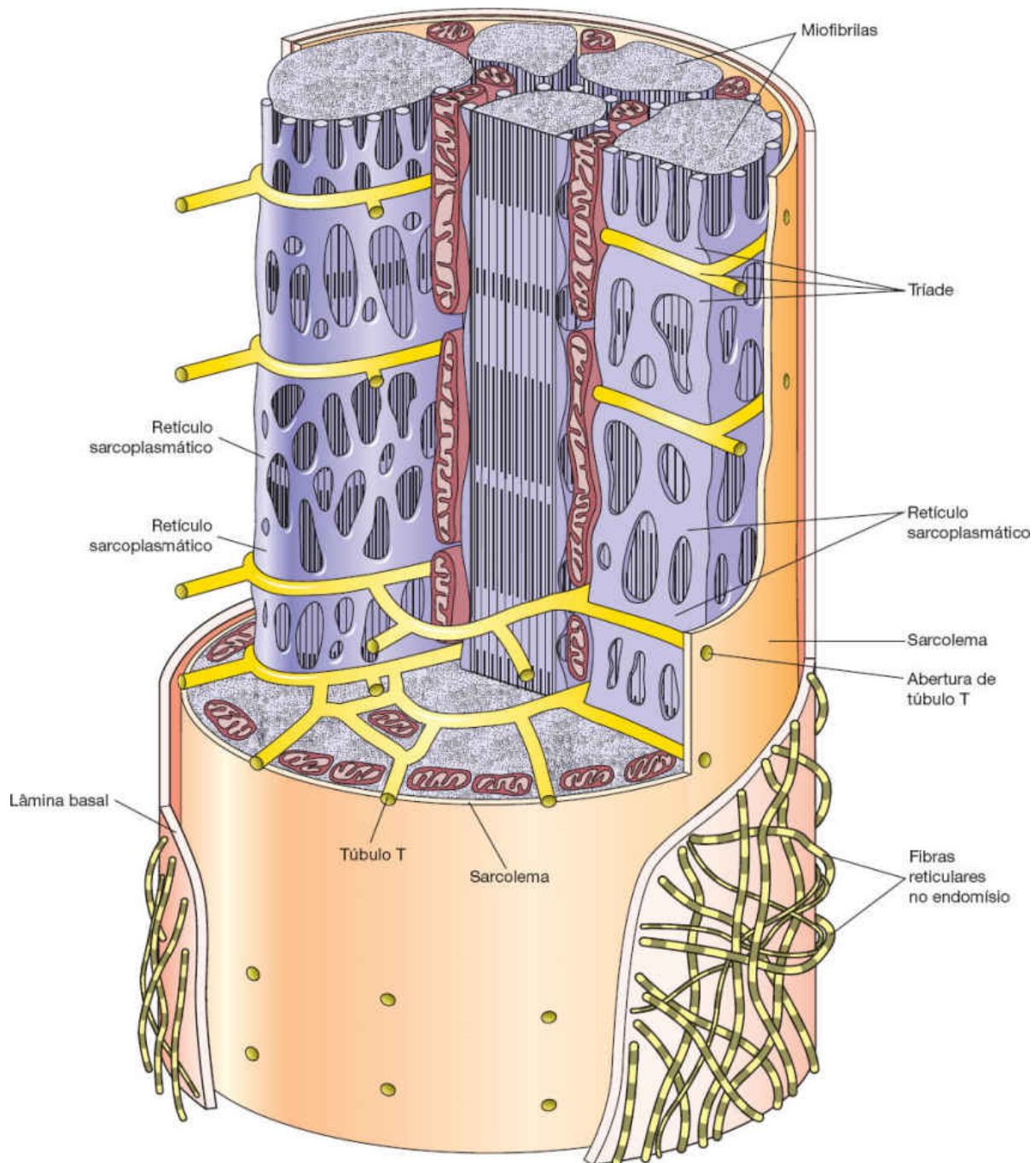



FIGURA 10.14 Distribuição dos túbulos T e do retículo sarcoplasmático em uma célula muscular esquelética. Os túbulos T, ou túbulos transversais, são invaginações tubulares da membrana plasmática (sarcolema) da fibra muscular esquelética. Estão também representadas várias miofibrilas situadas no citosol da célula, cada uma recoberta por cisternas de retículo sarcoplasmático. No ponto de transição entre as bandas A e I das miofibrilas, duas cisternas do retículo sarcoplasmático entram em contato com um túbulo T. Cada conjunto de

duas cisternas e um túbulo T constitui uma tríade. O sistema T associa-se às cisternas do retículo sarcoplasmático para formar tríades. Observe em torno do sarcolema uma lâmina basal e fibrilas reticulares. (Reproduzida, com autorização, de Krstić, 1979.)

Externamente às miofibrilas, em torno de cada túbulo T, há uma expansão ou cisterna terminal do retículo sarcoplasmático. Esse complexo, formado por um túbulo T e duas expansões do retículo sarcoplasmático, é conhecido como tríade (ver Figuras 10.9, 10.10 e 10.14). Nas tríades, a despolarização da membrana plasmática que chega pelos túbulos T provoca a saída de íons Ca^{2+} armazenados nas cisternas do retículo sarcoplasmático para o citosol que envolve as miofibrilas. Esse transporte ocorre por canais de cálcio. O aumento da concentração desses íons no citosol é o fator desencadeador da contração muscular. Quando a onda de despolarização termina, íons Ca^{2+} são transportados de volta para as cisternas do retículo sarcoplasmático por transporte ativo, e a fibra muscular relaxa.

► Mecanismo da contração muscular

Conforme já descrito, o sarcômero em repouso consiste em filamentos finos e grossos que se sobrepõem parcialmente. A contração resulta do deslizamento dos filamentos finos em relação aos espessos. Durante a contração, os filamentos interagem, e, devido à atividade da miosina, que se comporta como proteína motora, as cabeças das moléculas de miosina tracionam os

filamentos de actina para o centro do sarcômero. Estes penetram mais profundamente nos sarcômeros, arrastando consigo os discos Z, nos quais estão ancorados – é o chamado modelo de filamentos deslizantes. Durante o ciclo de contração, os dois tipos de filamento conservam seus comprimentos originais; no entanto, trechos cada vez maiores se sobrepõem, diminuindo, em consequência, o tamanho dos sarcômeros das miofibrilas de cada célula.

A contração se inicia na faixa A, na qual porções de filamentos finos e grossos estão interpostas. Durante a contração, a actina e a miosina presentes nas regiões interpostas interagem da seguinte maneira: durante o repouso, ATP liga-se à ATPase das cabeças da miosina. Para agir na molécula de ATP e libertar energia, a miosina necessita da actina, que atua como cofator. No músculo em repouso, a miosina não pode associar-se à actina, devido à repressão do local de ligação pelo complexo troponina-tropomiosina fixado sobre o filamento de actina. Em contrapartida, quando há aumento da concentração de íons Ca^{2+} no citosol, estes se combinam com a unidade TnC da troponina. Essa combinação modifica a configuração espacial das três subunidades de troponina e desloca a molécula de tropomiosina em direção ao sulco da hélice de actina (ver Figura 10.12). Em consequência, tornam-se expostos os locais de ligação da actina com a miosina, ocorrendo interação das cabeças da miosina com a actina. A combinação dos íons Ca^{2+} com a subunidade TnC corresponde à fase em que o complexo miosina-ATP é ativado. Como resultado da ponte entre a cabeça da miosina e a subunidade de actina, o ATP libera difosfato de adenosina (ADP), fosfato inorgânico (Pi) e energia. Ocorre uma deformação da cabeça e de parte do bastão das moléculas de miosina, aumentando a curvatura da cabeça (Figura 10.15). Como a actina está combinada com a miosina, o movimento das cabeças

da miosina traciona o filamento da actina, promovendo seu deslizamento sobre o filamento de miosina. A contração muscular consiste em inúmeros ciclos de deslizamento da actina sobre a miosina, e cada um diminui em alguns nanômetros a distância entre os discos Z do sarcômero e, portanto, o seu comprimento.

Embora o filamento grosso tenha um elevado número de cabeças de miosina, em cada momento da contração apenas determinado número de cabeças está alinhado com os locais de combinação da actina. À medida que as cabeças de miosina movimentam a actina, novos locais para formação de pontes actina-miosina aparecem. As pontes antigas somente se desfazem depois que a miosina se une à nova molécula de ATP; essa ação determina também a volta da cabeça de miosina para sua posição primitiva, preparando-se para novo ciclo. Não existindo ATP, o complexo actina-miosina torna-se estável, o que explica a rigidez muscular que ocorre logo após a morte (*rigor mortis*).

Uma contração muscular é o resultado de milhares de ciclos de formação e separação de pontes de actina-miosina e tração de filamentos finos para o interior de cada sarcômero. A atividade contrátil continua até que os íons Ca^{2+} sejam removidos, quando se encerra o estímulo nervoso.

HISTOLOGIA APLICADA

A *myasthenia gravis* (miastenia), uma doença autoimune caracterizada por fraqueza muscular progressiva, deve-se à redução da quantidade e, sobretudo, da eficiência dos receptores para acetilcolina localizados no sarcoplasma das junções mioneurais (placas motoras). A ineficiência dos receptores para acetilcolina é causada por anticorpos

circulantes no sangue que se ligam a esses receptores, dificultando a comunicação entre o nervo e a fibra muscular. As fibras musculares fagocitam, digerem nos lisossomos os receptores defeituosos bloqueados pelo anticorpo e produzem novos receptores para substituir os inativados. No entanto, os novos receptores logo são também inativados pelo anticorpo circulante no sangue. Por isso, a doença, embora tenha evolução lenta, geralmente é progressiva.

PARA SABER MAIS

Unidades motoras

Uma fibra nervosa pode inervar uma única fibra muscular ou então ramificar-se e inervar até 160 fibras ou mais. Uma fibra nervosa e as fibras musculares por ela inervadas formam uma unidade motora. A fibra muscular não gradua sua contração. Uma fibra ou se contrai com toda intensidade, ou não se contrai. As variações na força de contração do músculo se devem às variações no número de fibras do músculo que se contraem em determinado momento.

Uma vez que os músculos podem ser divididos em unidades motoras, o disparo de uma única célula nervosa determina uma contração cuja força é proporcional ao número de fibras musculares inervadas pela unidade motora. Desse modo, a quantidade de unidades motoras acionadas e o tamanho de cada uma controlam a intensidade da contração do músculo. O tamanho das unidades motoras tem relação com a delicadeza de movimentos requerida do músculo. Por exemplo, como os músculos oculares executam movimentos muito precisos e

delicados, cada uma de suas fibras é inervada por uma única fibra nervosa. O contrário acontece com os músculos maiores, como os da perna, que executam movimentos menos precisos. Nesses músculos, uma única fibra nervosa se ramifica profusamente e inerva muitas fibras musculares, havendo unidades motoras com mais de 100 fibras musculares.

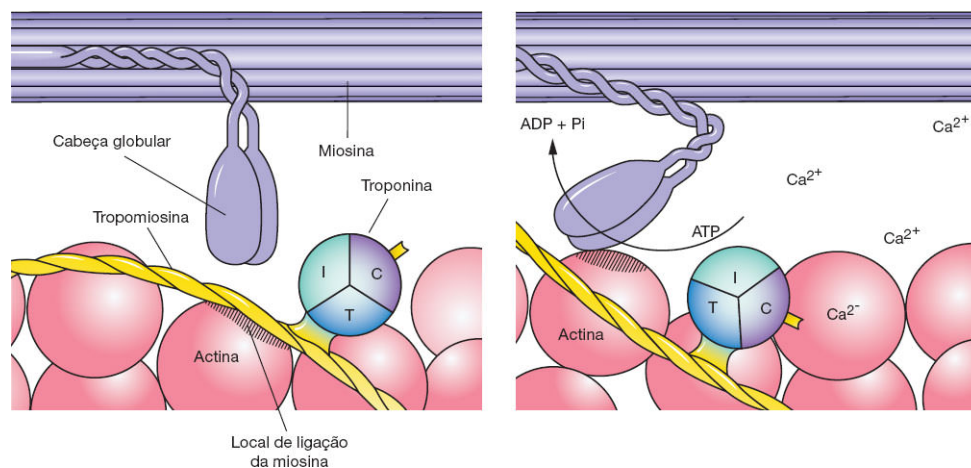



FIGURA 10.15 A contração muscular se inicia pela combinação de íons Ca^{2+} com a subunidade TnC da troponina, o que expõe o sítio ativo da actina (*área hachurada*), que se combina com a miosina. Em seguida, a cabeça da miosina age sobre uma molécula de trifosfato de adenosina (ATP), formando difosfato de adenosina (ADP) e fosfato inorgânico (Pi), e liberando energia. Essa energia é usada para movimentar a cabeça da miosina, que traciona o filamento fino, fazendo-o deslizar sobre o filamento grosso. Esse processo, que se repete muitas vezes durante um ciclo de contração, leva a uma sobreposição completa dos filamentos de actina e miosina e ao encurtamento da fibra muscular. (Reproduzida, com autorização, de Ganong, 2001.)

Durante a contração, a banda I diminui de tamanho, porque os filamentos de actina penetram a banda A. Ao mesmo tempo, o comprimento da banda H – a porção da banda A que contém

somente filamentos grossos – também se reduz à medida que os filamentos finos se sobrepõem completamente aos grossos. Como resultado, cada sarcômero e, em consequência, a fibra muscular inteira sofrem encurtamento.

► Fusos musculares e corpúsculos tendíneos de Golgi

Todos os músculos estriados esqueléticos têm receptores que captam modificações no próprio músculo (proprioceptores), denominados fusos musculares (Figura 10.16). Cada fuso é delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo que o envolve e cria um espaço isolado no seu interior. O fuso contém fluido e fibras musculares modificadas chamadas fibras intrafusais, umas longas e espessas e outras menores e mais delgadas. Diversas fibras nervosas sensoriais (aferentes) inervam os fusos musculares, onde detectam modificações no comprimento (distensão) das fibras musculares intrafusais e transmitem essa informação para o sistema nervoso central (SNC). Nele são ativados diversos mecanismos reflexos de complexidade variável, que atuam sobre: (1) outros grupos musculares associados ao músculo que se contraiu, participando do mecanismo de controle da postura e da coordenação de músculos opostos durante as atividades motoras, como caminhar ou correr, por exemplo; (2) o grau de tensão das fibras intrafusais, por meio de fibras nervosas eferentes do SNC que inervam as fibras e as mantêm tensionadas para dotá-las da sensibilidade adequada para transmitir o grau de distensão das fibras regulares do músculo.

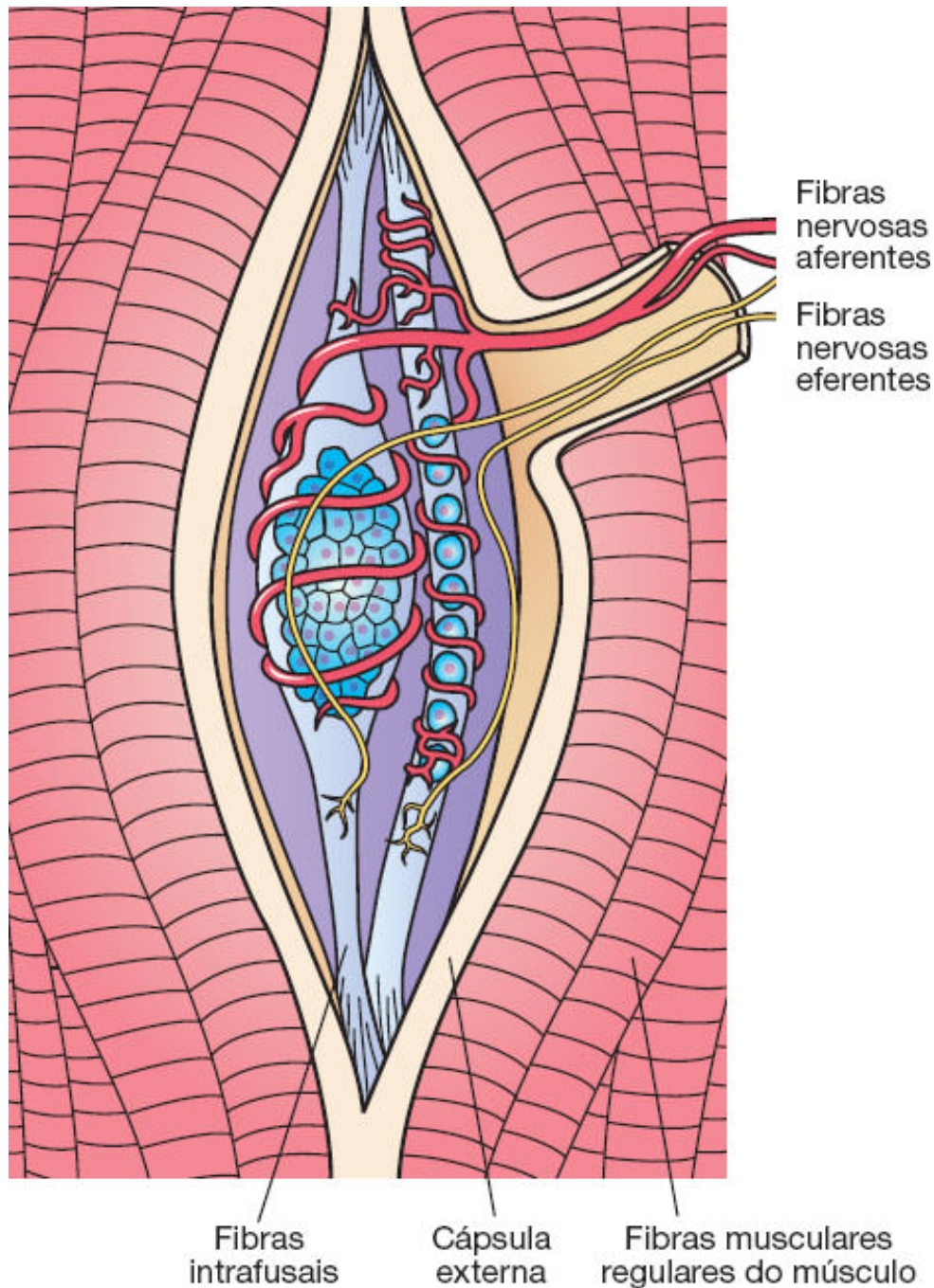



FIGURA 10.16 Fuso muscular que mostra fibras nervosas aferentes e eferentes (em relação ao sistema nervoso central), as quais fazem sinapses com fibras musculares intrafusais (fibras musculares esqueléticas modificadas). Note o terminal nervoso complexo nas fibras intrafusais multinucleadas e os dois tipos de fibras. Um tipo tem pequeno diâmetro, e o outro tem uma dilatação que contém muitos núcleos.

Nas proximidades da inserção muscular, os tendões apresentam feixes de fibras colágenas encapsuladas, nas quais penetram fibras nervosas sensoriais, constituindo os corpúsculos tendíneos de Golgi (Figura 10.17). Essas estruturas são proprioceptivas (captam estímulos produzidos no próprio organismo) e respondem às diferenças tensionais exercidas pelos músculos sobre os tendões. Tais informações são transmitidas ao SNC e participam do controle das forças necessárias aos diversos movimentos.

► Transmissão de força no músculo esquelético

O tecido conjuntivo dos músculos esqueléticos (epimísio e perimísio) mantém as fibras musculares unidas, possibilitando que a força de contração gerada por cada fibra se componha para produzir a força de contração do músculo inteiro. É ainda por meio do tecido conjuntivo que essa força se transmite a outras estruturas, como tendões e ossos.

A contração de fibras musculares que se estendem por todo o comprimento do músculo termina por se refletir diretamente em tendões que se ancoram em ossos. É uma transmissão de forças do tipo longitudinal. No entanto, o tecido conjuntivo dos músculos assume grande significado funcional, porque, na maioria das vezes, as fibras musculares não se estendem de uma extremidade do músculo até a outra. Além disso, a força de contração do músculo pode ser regulada pela variação do número de fibras estimuladas pelos nervos.

Um dos mecanismos utilizados para a transmissão da força de contração são os costâmeros, estruturas localizadas abaixo da

membrana plasmática (sarcolema) das células musculares esqueléticas. Sua denominação deriva da semelhança com uma sequência de costelas. Os costâmeros são locais onde miofibrilas se ancoram no sarcolema. São considerados análogos a junções de adesão, por meio das quais a força de contração é transmitida lateralmente, em direção ao endomísio. Várias moléculas estabelecem a ligação entre os discos Z dos sarcômeros e a membrana plasmática, dentre elas: distrofina, talina, vinculina, paxilina e kindlina. Elas se ligam a integrinas, proteínas transmembrana que, no meio extracelular, estabelecem ligação com componentes da matriz extracelular. Dessa maneira, a diminuição do comprimento dos sarcômeros das miofibrilas (contração) e, por conseguinte, da fibra muscular é transmitida para o exterior da célula, onde as malhas de fibras reticulares a retransmitem para o perimísio, para o epimísio e, finalmente, para os tendões.

Corpúsculo tendíneo de Golgi

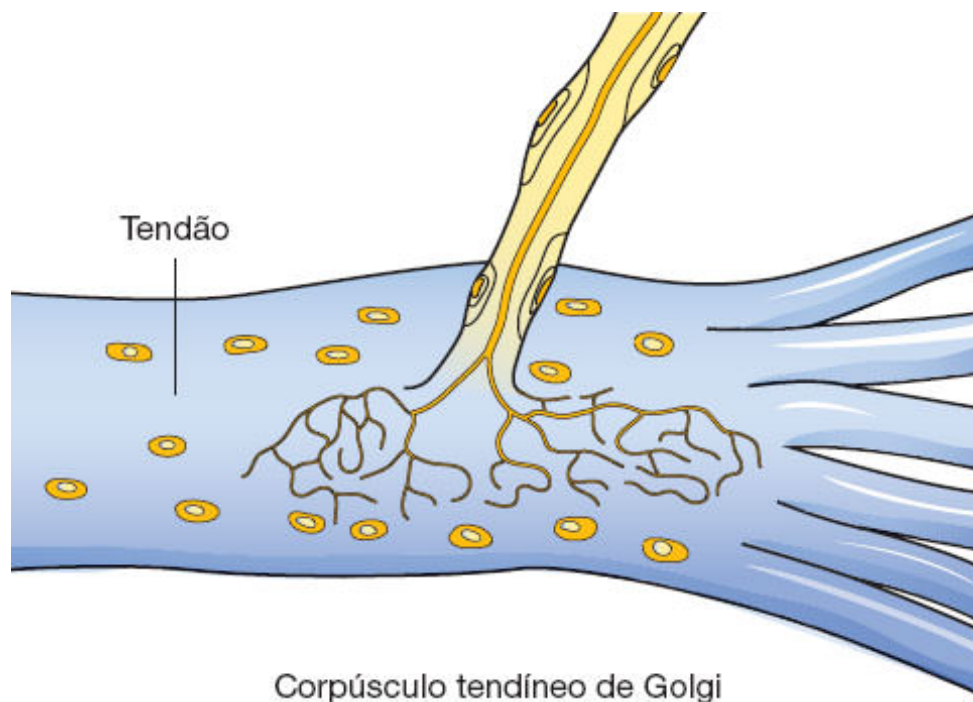



FIGURA 10.17 Corpúsculo tendíneo de Golgi. Essa estrutura especializada em sensibilidade proprioceptiva capta informações sobre o estado de tensão dos tendões e as transmite para o sistema nervoso central, no qual são processadas e participam da coordenação da intensidade das contrações musculares.

► Utilização de energia pela célula muscular esquelética

A fibra muscular esquelética é adaptada para a produção de trabalho mecânico intenso e descontínuo, necessitando, assim, de depósitos de compostos ricos em energia. A energia que pode ser mobilizada com mais facilidade é a acumulada em moléculas armazenadas na célula: ATP e fosfocreatina, ambas ricas em energia devido a suas ligações fosfato. Existe também energia acumulada nos depósitos sarcoplasmáticos de glicogênio.

O tecido muscular obtém energia para formar ATP e fosfocreatina a partir dos ácidos graxos e da glicose. As moléculas de ácidos graxos são rompidas pelas enzimas de β-oxidação, localizadas na matriz mitocondrial. O acetato produzido é oxidado pelo ciclo do ácido cítrico, e a energia resultante é armazenada em ATP (ver Capítulo 2, *Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma*). Quando o músculo exerce atividade intensa, pode haver insuficiência de oxigênio; assim, a célula recorre ao metabolismo anaeróbio da glicose (glicólise).

De acordo com sua estrutura e composição molecular, as fibras musculares esqueléticas podem ser identificadas como tipo I, ou fibras lentas, e tipo II, ou fibras rápidas. As fibras do tipo I, adaptadas para contrações continuadas, são vermelho-escuras e ricas em sarcoplasma contendo mioglobina. Sua energia é obtida

principalmente dos ácidos graxos que são metabolizados nas mitocôndrias. As fibras do tipo II, adaptadas para contrações rápidas e descontínuas, contêm pouca mioglobina e, por isso, são vermelho-claras. Elas podem ser subdivididas nos tipos IIA, IIB e IIC, de acordo com suas características funcionais e bioquímicas. As fibras do tipo IIB são as mais rápidas e dependem principalmente da glicólise como fonte de energia.

Além de refletir propriedades funcionais diferenciadas, a classificação das fibras musculares também é importante para a caracterização das doenças musculares (miopatias) nas biopsias de tecido muscular. Nos seres humanos, os músculos esqueléticos geralmente apresentam diferentes proporções desses tipos de fibras, conforme o músculo considerado. A diferenciação das fibras musculares nos tipos vermelho, branco e intermediário é controlada pela inervação. Em experimentos com animais, quando se seccionam os nervos das fibras brancas e vermelhas e se faz reimplante cruzado, as fibras musculares mudam seu caráter durante a regeneração, seguindo a nova inervação recebida.

PARA SABER MAIS

Outros componentes do sarcoplasma

O sarcoplasma contém grânulos de glicogênio que constituem 0,5 a 1% do peso do músculo e servem como depósito de energia. Outro componente do sarcoplasma é a mioglobina (Figura 10.18), uma proteína parecida com a hemoglobina e que é responsável pela cor vermelho-escura de algumas fibras musculares. A mioglobina serve de depósito de oxigênio e existe em grande quantidade nos músculos dos mamíferos que vivem no oceano e mergulham constantemente, como focas e

baleias. Os músculos que executam atividades prolongadas também são vermelhos e têm muita mioglobina, como, por exemplo, o músculo peitoral das aves migradoras.

As fibras musculares esqueléticas têm pequenas quantidades de retículo endoplasmático granuloso e ribossomos, um aspecto que coincide com a reduzida síntese proteica nesse tecido.

MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco é constituído por células cilíndricas alongadas e às vezes ramificadas, com aproximadamente 15 μm de diâmetro por 85 a 100 μm de comprimento. São, portanto, curtas, em comparação com as fibras musculares esqueléticas. Apesar de essas células apresentarem estriações transversais semelhantes às do músculo esquelético, suas fibras contêm apenas um ou dois núcleos elípticos (Figura 10.19), os quais se localizam no centro da fibra, e não na periferia celular, como nas fibras dos músculos esqueléticos (Figura 10.20).

As fibras cardíacas são circundadas por uma delicada bainha de tecido conjuntivo equivalente ao endomísio do músculo esquelético, que contém abundante rede de capilares sanguíneos. Elas se prendem entre si por meio de junções intercelulares complexas, que são uma característica exclusiva das fibras musculares cardíacas. Essas junções podem ser vistas ao microscópio óptico como traços transversais que aparecem em intervalos irregulares ao longo da célula, chamados discos intercalares ou discos escalariformes (ver Figura 10.19).

A estrutura e a função das proteínas contráteis das células musculares cardíacas são muito semelhantes às descritas para o músculo esquelético (Figura 10.21). Todavia, no músculo cardíaco, o sistema T e o retículo sarcoplasmático não são tão bem organizados como no músculo esquelético. Os túbulos T cardíacos localizam-se na altura da banda Z, e não na junção das bandas A e I, como acontece no músculo esquelético.

O retículo sarcoplasmático não é tão desenvolvido e distribui-se irregularmente entre as miofibrilas. As tríades (túbulo T + duas cisternas de retículo sarcoplasmático) não são frequentes nas células cardíacas, pois os túbulos T geralmente se associam apenas a uma cisterna. Por isso, ao microscópio eletrônico, uma das características do músculo cardíaco é o achado de díades, constituídas por um túbulo T e uma cisterna do retículo sarcoplasmático.

O músculo cardíaco contém numerosas mitocôndrias (ver Figuras 10.21 e 10.22), que ocupam aproximadamente 40% do volume citoplasmático, o que reflete o intenso metabolismo aeróbico desse tecido. Em comparação, no músculo esquelético as mitocôndrias ocupam apenas cerca de 2% do volume do citoplasma. O músculo cardíaco armazena ácidos graxos sob a forma de triglicerídios, encontrados nas gotículas lipídicas do citoplasma de suas células. Existe pequena quantidade de glicogênio, que fornece glicose quando há necessidade. As células musculares cardíacas podem apresentar grânulos de lipofuscina, localizados principalmente próximo às extremidades dos núcleos celulares. A lipofuscina é um pigmento que aparece nas células que não se multiplicam e têm vida longa.

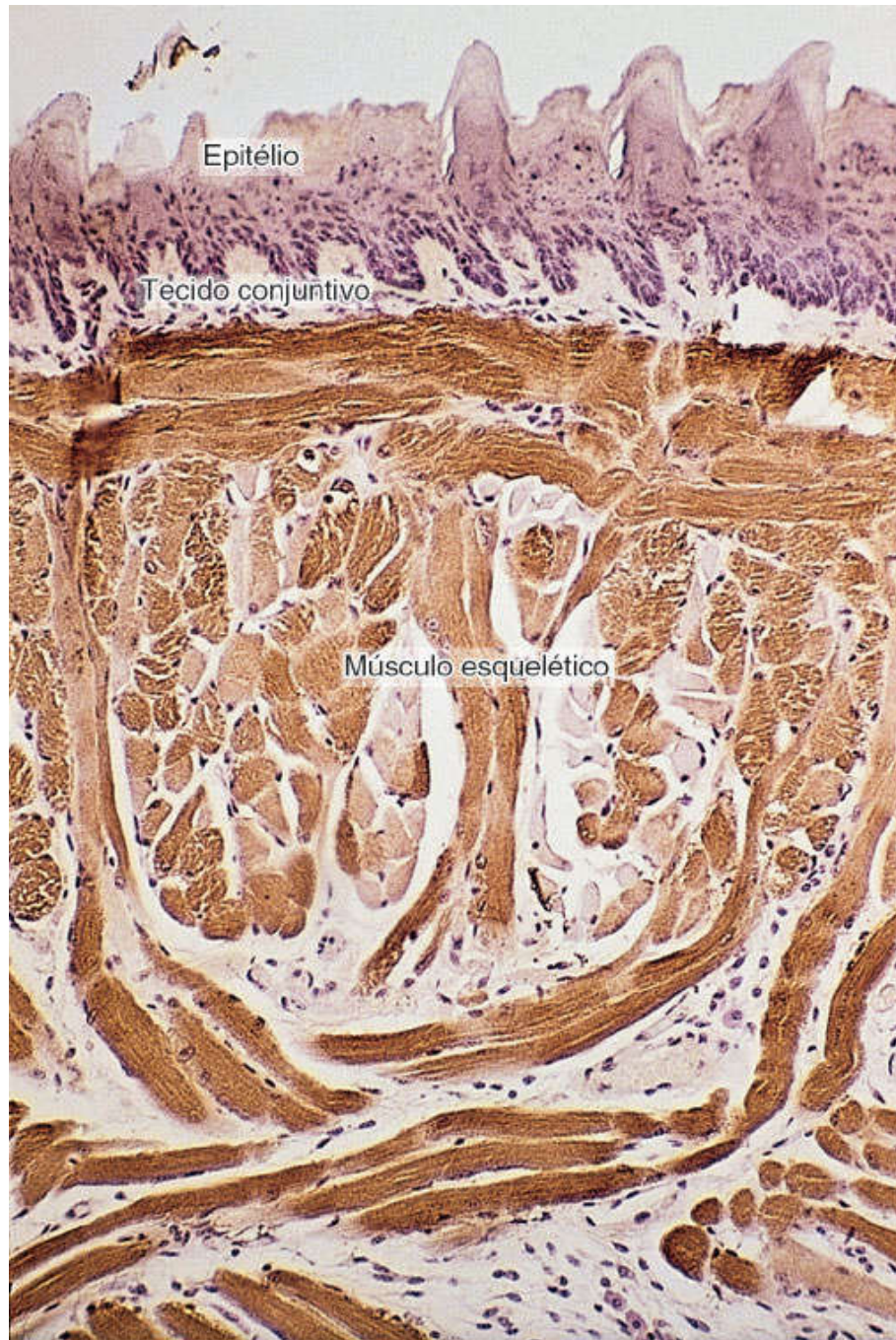



FIGURA 10.18 Corte da língua, um órgão com muitas fibras musculares esqueléticas. Essas fibras aparecem na cor castanha porque o corte foi submetido à técnica imunocitoquímica para demonstração de mioglobina. As áreas claras contêm tecido conjuntivo. *Na parte mais superior* da fotomicrografia, nota-se o epitélio estratificado queratinizado que reveste a língua. Os núcleos celulares estão corados pela hematoxilina. (Pequeno aumento.)

As fibras cardíacas apresentam grânulos secretores (Figura 10.23) recobertos por membrana, medindo 0,2 a 0,3 μm de diâmetro e localizados próximo aos núcleos, na região do complexo de Golgi. Esses grânulos são mais abundantes nas células musculares do átrio esquerdo (cerca de 600 grânulos por célula), mas existem também no átrio direito e nos ventrículos. Eles contêm a molécula precursora do hormônio ou peptídio atrial natriurético (ANP, *atrial natriuretic peptide*), que atua nos rins, aumentando a eliminação de sódio (natriurese) e água (diurese) pela urina. O hormônio natriurético tem ação oposta à da aldosterona, um hormônio antidiurético que atua nos rins promovendo a retenção de sódio e água. Enquanto a aldosterona aumenta a pressão arterial, o hormônio natriurético tem efeito contrário.

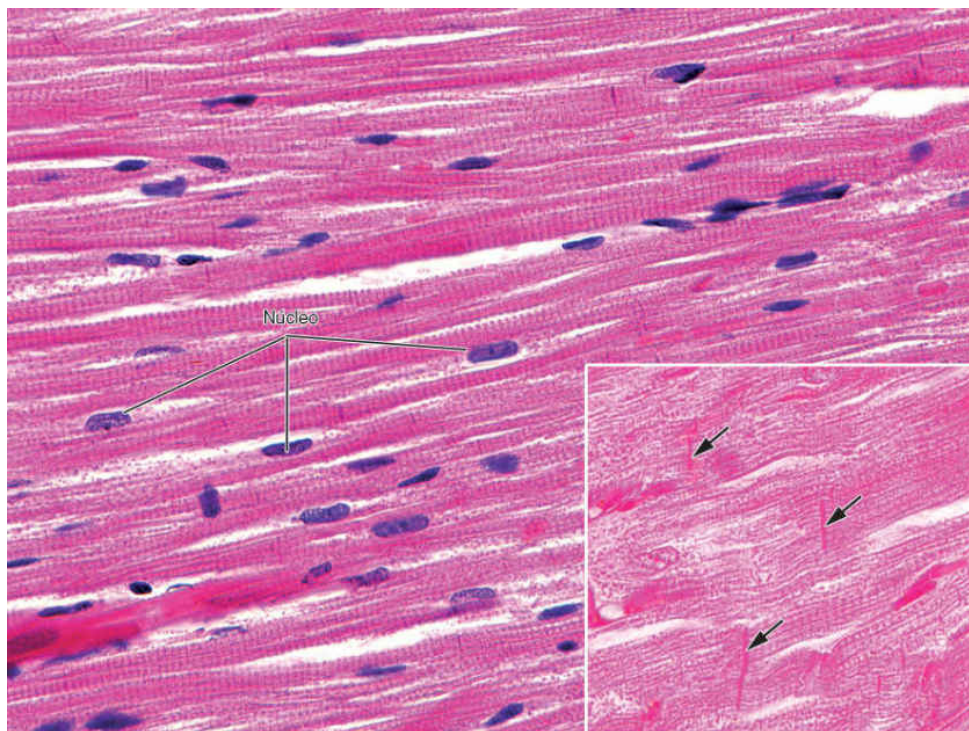



FIGURA 10.19 Corte longitudinal de fibras musculares cardíacas. Observe a estriação transversal das fibras e seus núcleos centrais, às vezes com um halo claro ao seu redor. No detalhe, estão ressaltados discos intercalares (*setas*). (Imagem maior: pequeno aumento. Detalhe: grande aumento.)

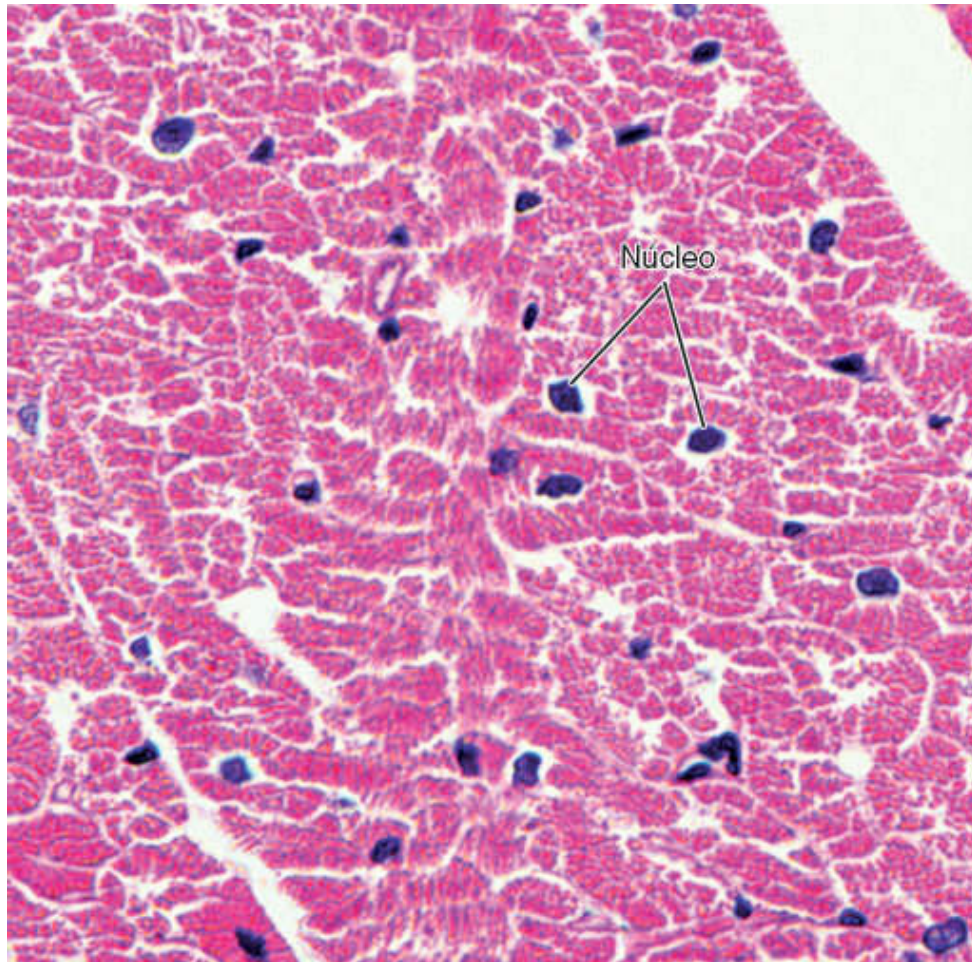



FIGURA 10.20 Corte transversal de fibras musculares cardíacas. Observe a posição central dos núcleos no interior das fibras, ao contrário da posição periférica encontrada no músculo esquelético. (HE. Pequeno aumento.)

► Discos intercalares

Os discos intercalares são vistos nas fibras musculares cardíacas como traços retos ou com aspecto de escada. Em preparados histológicos rotineiros corados por HE, os discos são fracamente corados (ver Figura 10.19); porém, são bem observados após colorações especiais (Figura 10.24).

A microscopia eletrônica de transmissão revelou que os discos intercalares são complexos juncionais situados na interface entre as extremidades de células musculares adjacentes. Ao microscópio eletrônico, eles têm formato de escadas, nas quais se distinguem duas regiões: uma transversal, que cruza a fibra em ângulo reto, e uma longitudinal, paralela às miofibrilas e aos miofilamentos (ver Figura 10.22). Nos discos intercalares encontram-se duas especializações juncionais principais (Figuras 10.25 e 10.26): junções de adesão e junções comunicantes.

As junções de adesão representam a principal especialização da membrana das regiões transversais do disco e são encontradas também nas regiões longitudinais. Nelas se ancoram os filamentos de actina dos sarcômeros terminais; portanto, são equivalentes aos discos Z das miofibrilas. Além disso, essas junções oferecem forte adesão às células musculares cardíacas, para que elas não se separem durante a atividade contrátil.

FIGURA 10.21 Micrografia eletrônica de corte longitudinal de fibra muscular cardíaca. Observe a estriação e a alternância entre feixes de miofilamentos e inúmeras mitocôndrias (M) ricas em cristas. Note também o retículo endoplasmático liso – o retículo sarcoplasmático (RS). A: banda A; I: banda I; Z: disco Z. (30.000×.)

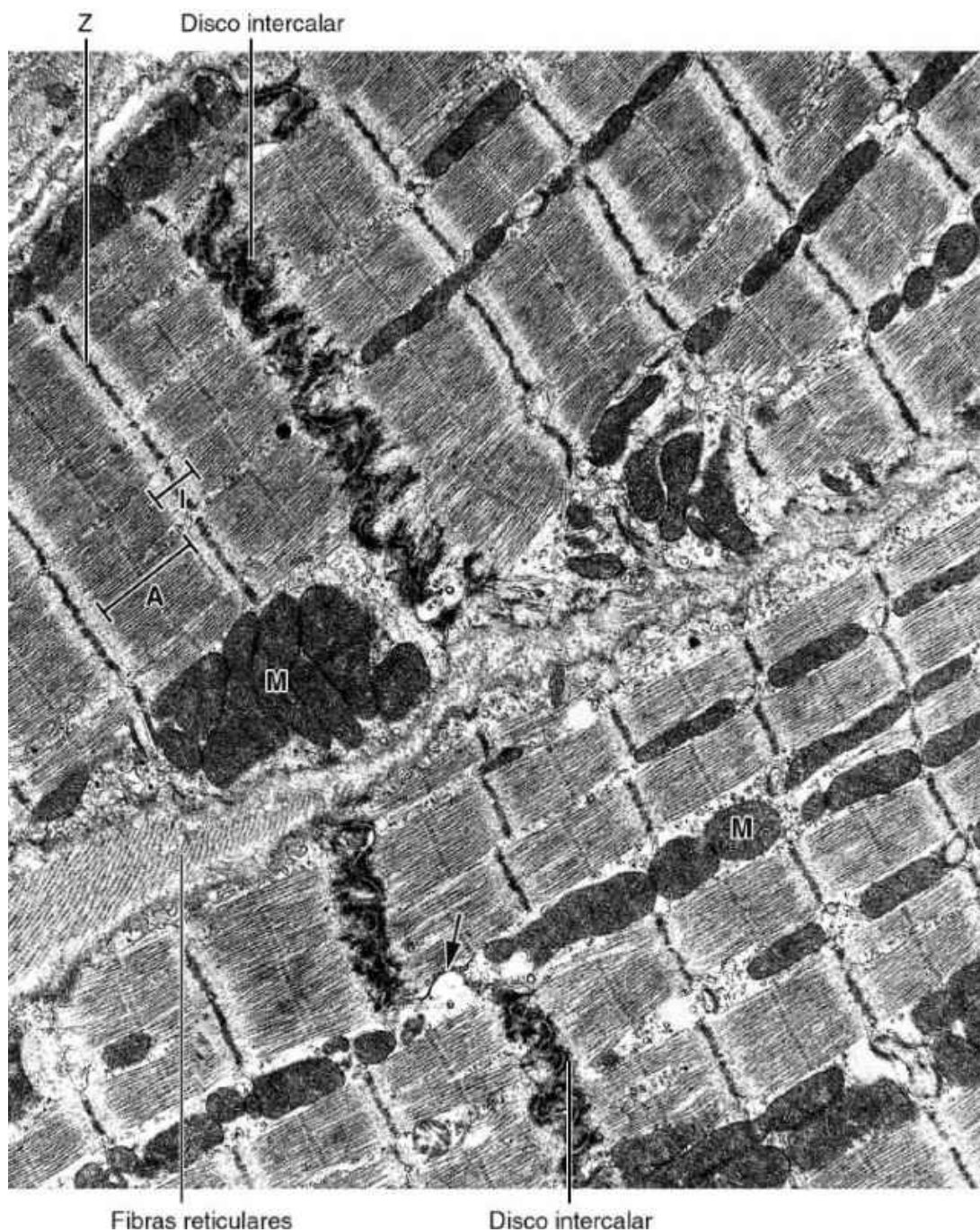



FIGURA 10.22 Cortes longitudinais de parte de duas células musculares cardíacas observadas por microscopia eletrônica de transmissão. Observe as faixas A e I e os discos Z no centro destas últimas. As estruturas características das fibras musculares cardíacas são os discos intercalares, que são formados por junções de adesão (escuras e pregueadas) e por trechos mais curtos de junções comunicantes (*seta*). Há diversas mitocôndrias (M). Entre as duas

células, observam-se fibras reticulares. (18.000×. Reproduzida, com autorização, de Junqueira e Salles, 1975.)

Nas partes laterais dos discos, paralelas às miofibrilas, encontram-se principalmente junções comunicantes, responsáveis pela comunicação iônica entre células musculares adjacentes. Do ponto de vista funcional, a passagem de íons permite que cadeias de células musculares se comportem como se fossem um sincício, pois o sinal para a contração passa de uma célula para a outra.

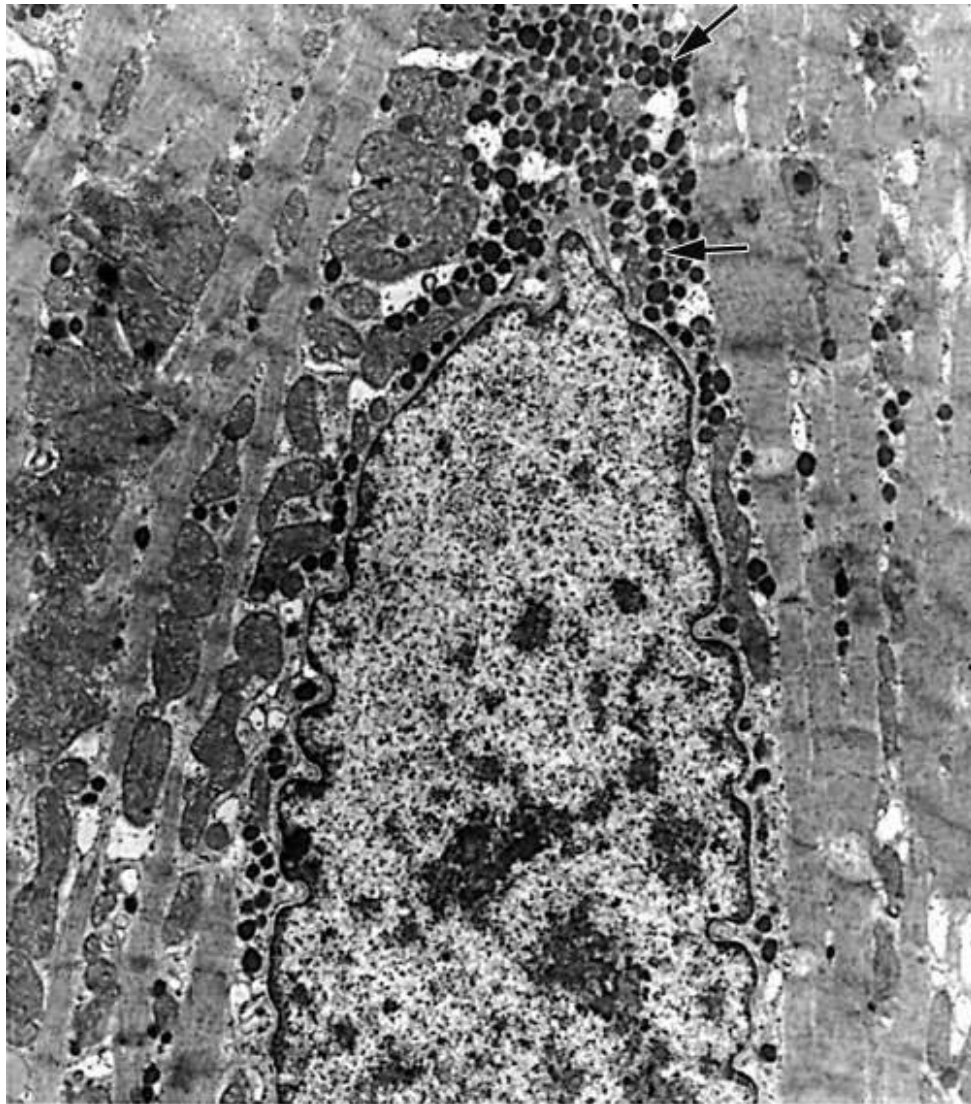



FIGURA 10.23 Micrografia eletrônica mostrando parte de uma célula de músculo cardíaco atrial, com grânulos concentrados ao redor do núcleo (*setas*), que contêm hormônio natriurético atrial. (Cortesia do Prof. J.C. Nogueira.)

► Sistema gerador de impulsos

No coração, existe uma rede de células musculares cardíacas modificadas e acopladas às outras células musculares do órgão. Elas têm papel importante na produção e na condução do estímulo

cardíaco, de tal modo que as contrações dos átrios e ventrículos ocorrem em determinada sequência, tornando possível que o coração exerça com eficiência sua função de bombeamento do sangue. Esse sistema será estudado no Capítulo 11, *Sistema Circulatório*.

MÚSCULO LISO

O músculo liso é formado pela associação de células longas e fusiformes, mais espessas no centro e afiladas nas extremidades, com núcleo único elíptico e central (Figuras 10.27 e 10.28). O tamanho da célula muscular lisa pode variar de 20 μm, na parede dos pequenos vasos sanguíneos, até 500 μm, no útero gravídico. A posição central de seus núcleos pode ser mais bem observada em secções transversais das fibras (Figura 10.29). Quando vistos em cortes longitudinais, os núcleos frequentemente exibem um aspecto ondulado, quando as células estão contraídas (Figura 10.30). Diferentemente das fibras musculares estriadas, as lisas, também chamadas leiomiócitos, não têm estriação transversal e, portanto, não possuem miofibrilas.

As fibras musculares lisas organizam-se em feixes (p. ex., nos músculos eretores dos pelos) ou, mais comumente, em camadas situadas nas paredes de órgãos ocos. A Figura 10.29 mostra bem diversos feixes de músculo liso na parede do estômago.

As células musculares lisas são revestidas por lâmina basal e mantêm-se unidas por uma rede muito delicada de fibras reticulares (Figura 10.31). Essas fibras prendem as células musculares lisas umas às outras, de tal maneira que a contração simultânea de

apenas algumas ou de muitas células se reflete na contração do músculo inteiro.

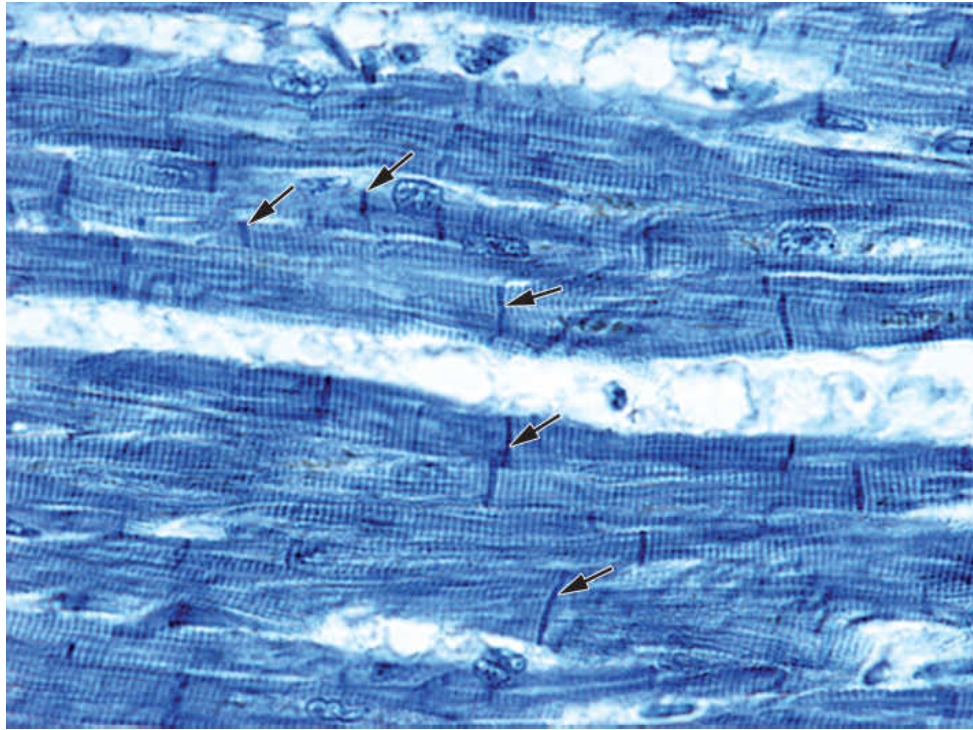



FIGURA 10.24 Fibras musculares cardíacas em corte longitudinal. Note a estriação transversal e os discos intercalares (*setas*). (Hematoxilina fosfotúngstica. Grande aumento.)

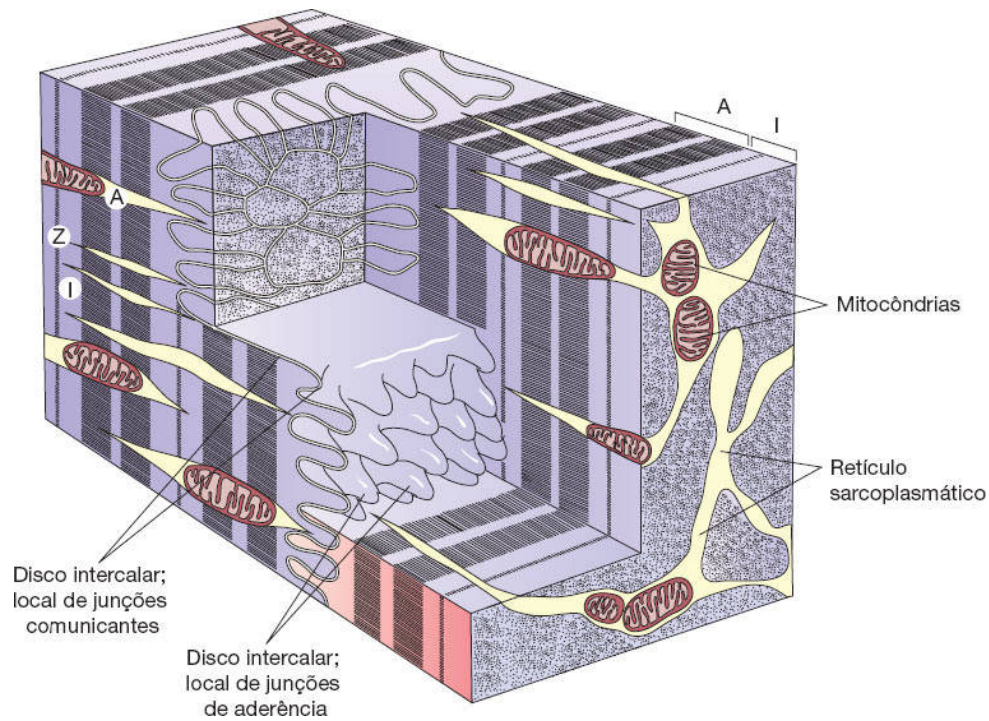



FIGURA 10.25 Representação tridimensional de fibras musculares cardíacas na região de um disco intercalar. O contato entre duas células contíguas caracteriza-se por irregularidades que se imbricam na região transversal. No plano paralelo às fibras, o contato é liso. A: banda A; I: banda I; Z: disco Z. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Marshall, 1974.)

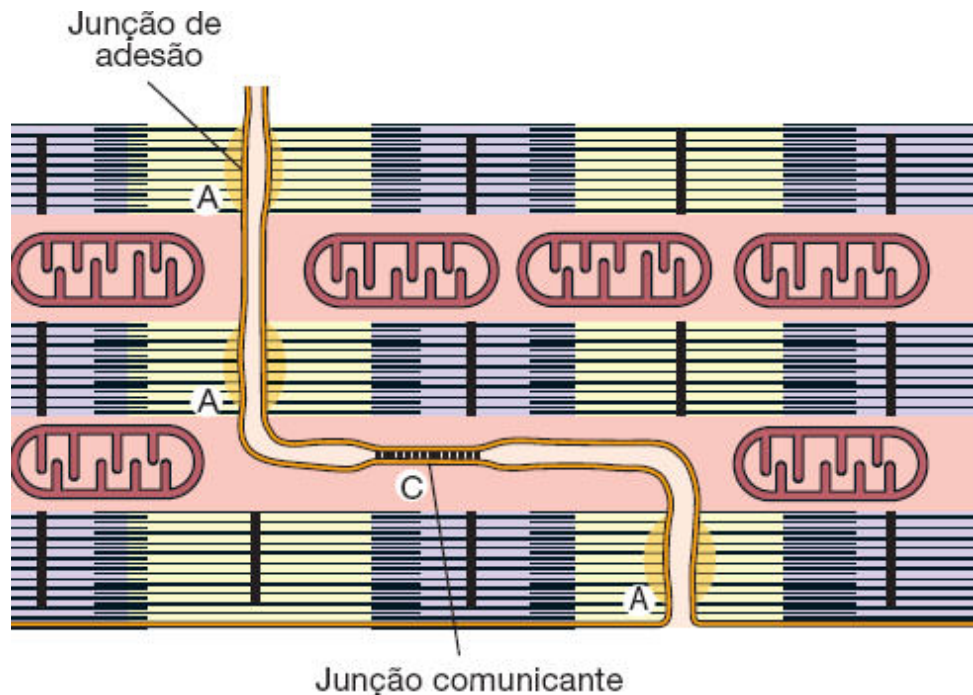



FIGURA 10.26 Junções que constituem os discos intercalares. Junções de adesão (A) situadas na parte transversal do disco prendem ao plasmalema os filamentos de actina dos sarcômeros terminais e unem as células, dificultando sua separação durante as contrações. Junções comunicantes (C) localizadas longitudinalmente, em que as trações são menores, possibilitam a passagem de íons de uma célula para a outra, facilitando a propagação da despolarização da membrana, que promove a contração muscular.

Além da capacidade contrátil, a célula muscular lisa pode também sintetizar fibras reticulares formadas por colágeno do tipo III, fibras elásticas e proteoglicanos. Quando está em intensa atividade sintética, essa célula apresenta o retículo endoplasmático granuloso desenvolvido.

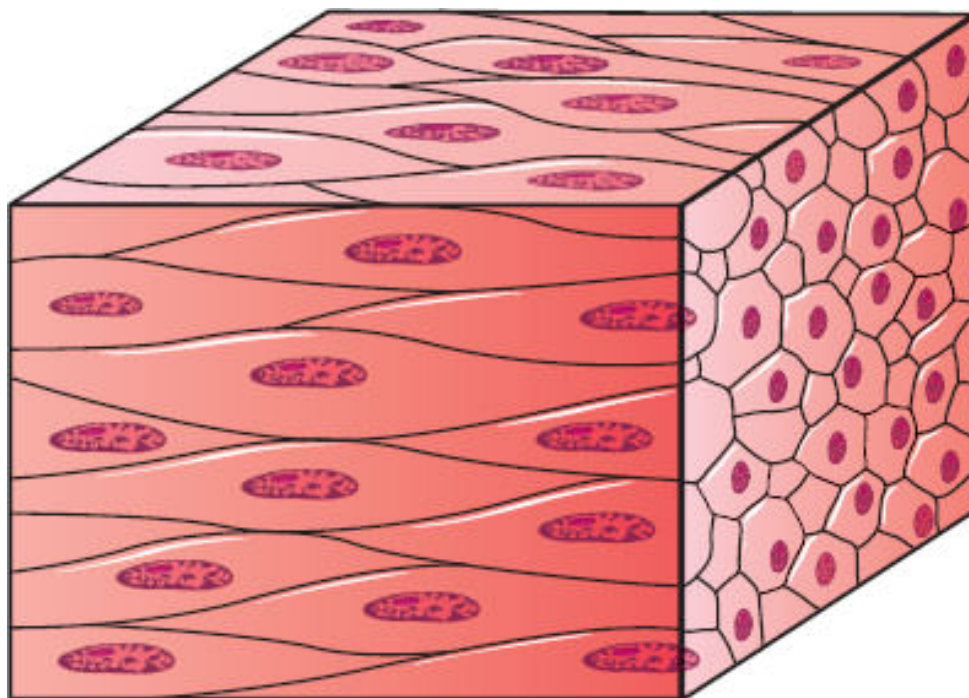



FIGURA 10.27 Esquema tridimensional de um segmento de músculo liso. As células musculares lisas são fusiformes e têm núcleo único central. Observe que, no corte transversal, as células apresentam diferentes diâmetros (conforme a altura em que foram cortadas), e, em muitas, o corte não passou pelo plano dos núcleos.

O sarcolema dessa célula apresenta grande quantidade de invaginações com o aspecto e as dimensões das vesículas de pinocitose, denominadas cavéolas. Estas possivelmente estão associadas ao transporte de íons Ca^{2+} para o citosol, necessários para desencadear o processo de contração. Frequentemente, as células musculares lisas adjacentes apresentam junções comunicantes, que participam da transmissão do impulso de uma célula para a outra e, assim, propagam o estímulo para uma população maior de fibras.

Quando a célula muscular lisa é observada por microscopia eletrônica de transmissão, percebe-se que a região justanuclear do sarcoplasma apresenta algumas mitocôndrias, cisternas do retículo endoplasmático granuloso, grânulos de glicogênio e um complexo de Golgi pouco desenvolvido. Ainda por microscopia eletrônica, são vistas no citoplasma estruturas densas aos elétrons, que aparecem escuras nas micrografias eletrônicas, chamadas corpos densos. Além disso, são observadas estruturas densas junto à superfície interna da membrana plasmática, as placas densas (Figura 10.32). Ambas fazem parte do citoesqueleto das células musculares lisas, sustentando a célula como um todo e seu aparelho contrátil.

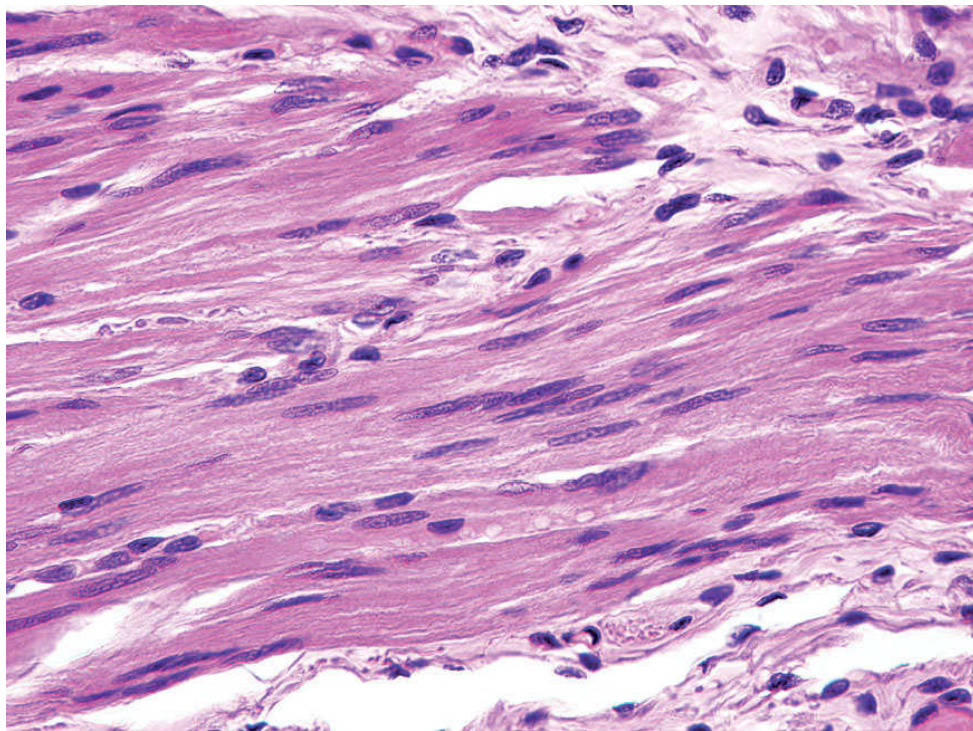



FIGURA 10.28 Corte longitudinal de fibras musculares lisas. Há grande número de fibras dispostas paralelamente, constituindo um feixe. Seu citoplasma não apresenta estriações, e seu núcleo elíptico, em forma de charuto, ocupa o centro da célula. (HE. Médio aumento.)

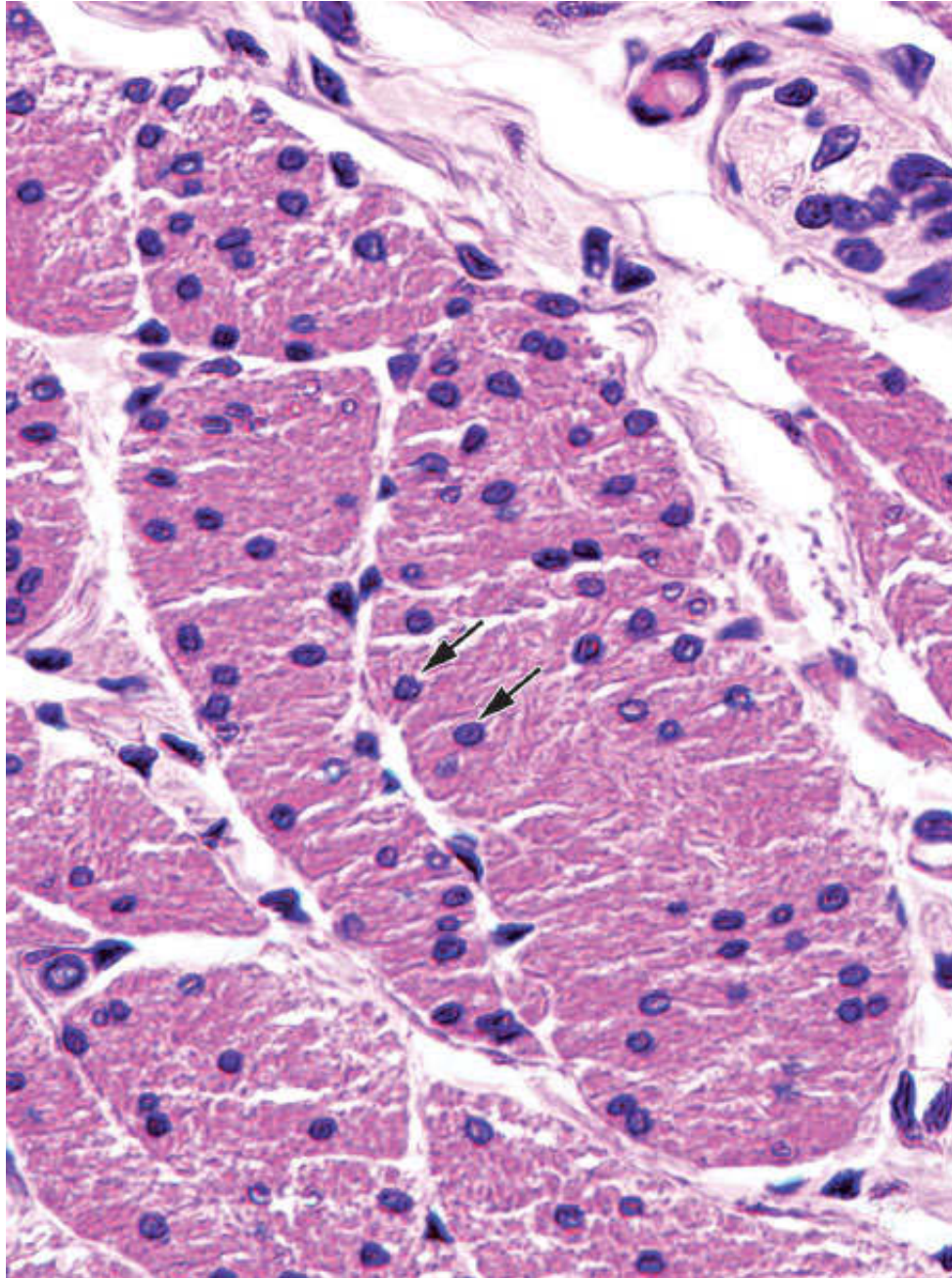



FIGURA 10.29 Corte transversal de músculo liso apresentando vários feixes de fibras musculares no centro e porções de outros feixes ao seu redor. Os feixes são envolvidos por tecido conjuntivo frouxo. Os núcleos (*setas*) situam-se no centro das células. (HE. Médio aumento.)

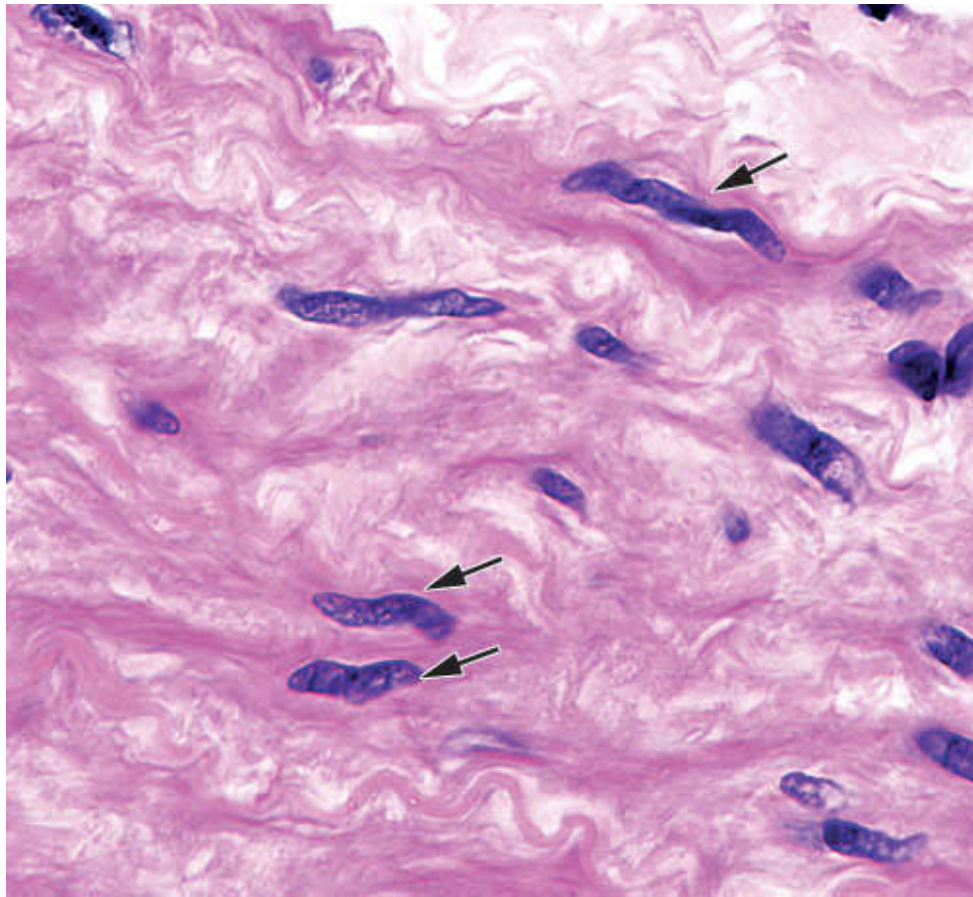



FIGURA 10.30 Corte de parede da aorta, em que se observam núcleos de células musculares lisas. Estes frequentemente se apresentam em forma helicoidal ou de saca-rolhas, indicando células que estão contraídas (*setas*). (HE. Grande aumento.)

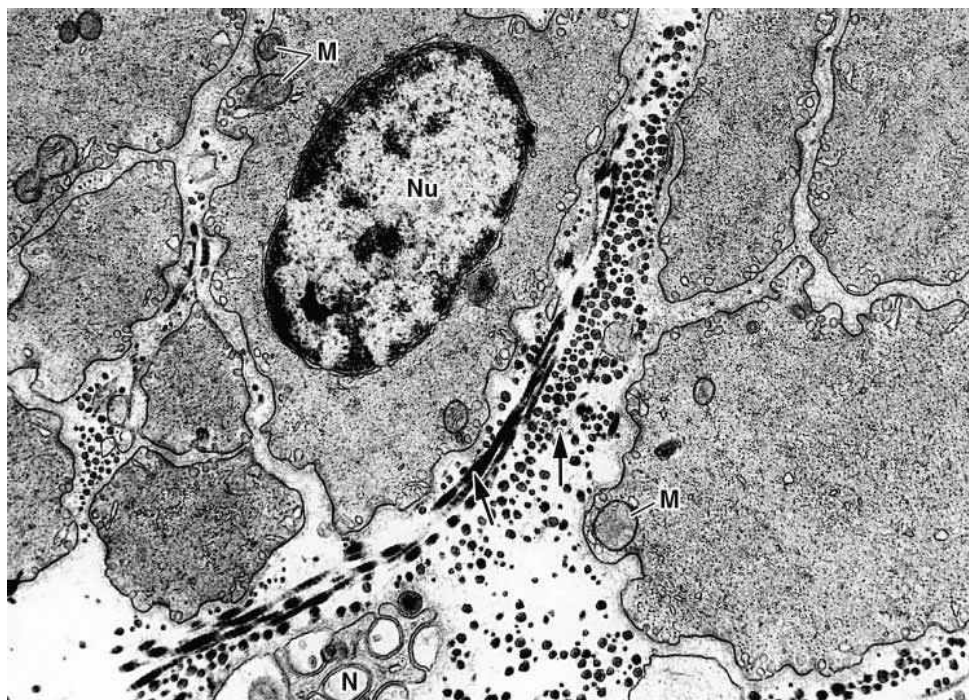



FIGURA 10.31 Eletromicrografia de corte transversal de células musculares lisas. Observe os diferentes diâmetros das células, que dependem do local da célula em que o corte foi realizado. Não se observam sarcômeros, ao contrário das fibras musculares estriadas. Entre as células, há fibras de colágeno (fibras reticulares) cortadas transversal ou obliquamente (*setas*). *Na parte inferior*, um pequeno nervo amielínico (N). M: mitocôndrias; Nu: núcleo. (27.500×.)

► Aparelho contrátil e mecanismo de contração

Embora a contração seja o resultado final do deslizamento de filamentos de actina em relação a filamentos de miosina, a organização desses filamentos é bastante diferente da disposição encontrada nos músculos estriados esquelético e cardíaco.

No sarcoplasma das células musculares lisas existem filamentos de α-actina e de miosina II, similares aos que entram na

composição dos miofilamentos finos e espessos dos músculos estriados. No entanto, no músculo liso, pelo menos parte da molécula de miosina é composta de isoformas diferentes daquelas presentes em músculos estriados. Os filamentos de actina se ancoram nos corpos densos do citoplasma e nas placas densas situadas junto à membrana (Figura 10.33). Os corpos densos têm várias proteínas, entre as quais se destacam as de filamentos intermediários – desmina e/ou vimentina –, além de moléculas de α-actinina, uma proteína que ancora filamentos de actina em diversos tipos de células do organismo. Os filamentos de miosina formam pontes entre os de actina (ver Figura 10.33). Esses conjuntos de actina e miosina, juntamente com os corpos e as placas densas, constituem uma rede tridimensional que ocupa todo o citoplasma da célula muscular lisa. O deslizamento dos inúmeros filamentos de actina sobre os de miosina provoca o encurtamento das células, isto é, sua contração, pois actina está ancorada nos corpos densos e nas placas densas da membrana plasmática.

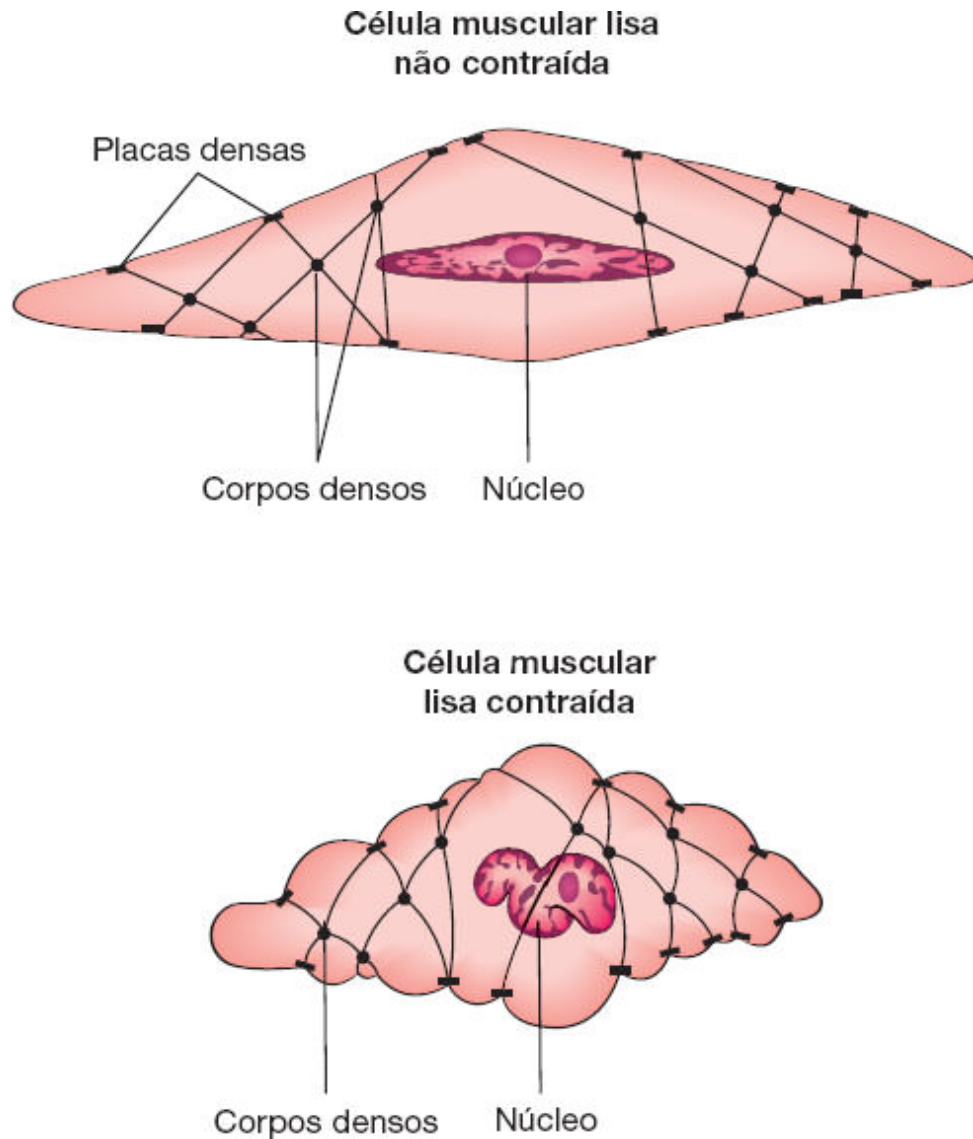



FIGURA 10.32 Esquema da célula muscular lisa relaxada e contraída. Filamentos citoplasmáticos se inserem nos corpos densos citoplasmáticos e nas placas densas associadas à membrana plasmática. A contração desses filamentos se transmite à membrana plasmática, diminuindo o tamanho da célula. Devido aos mecanismos que unem as células musculares entre si e ao tecido conjuntivo que as envolve, a força da contração individual se soma à contração de todas as células do músculo.

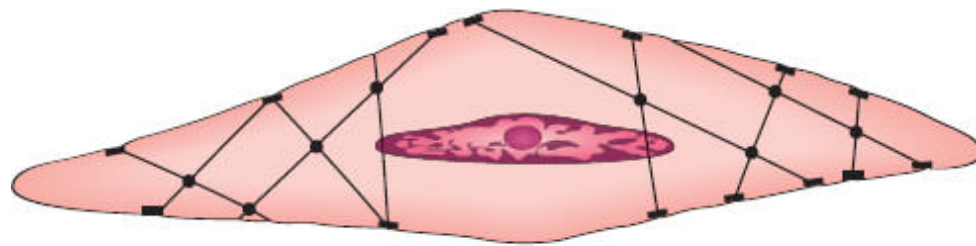
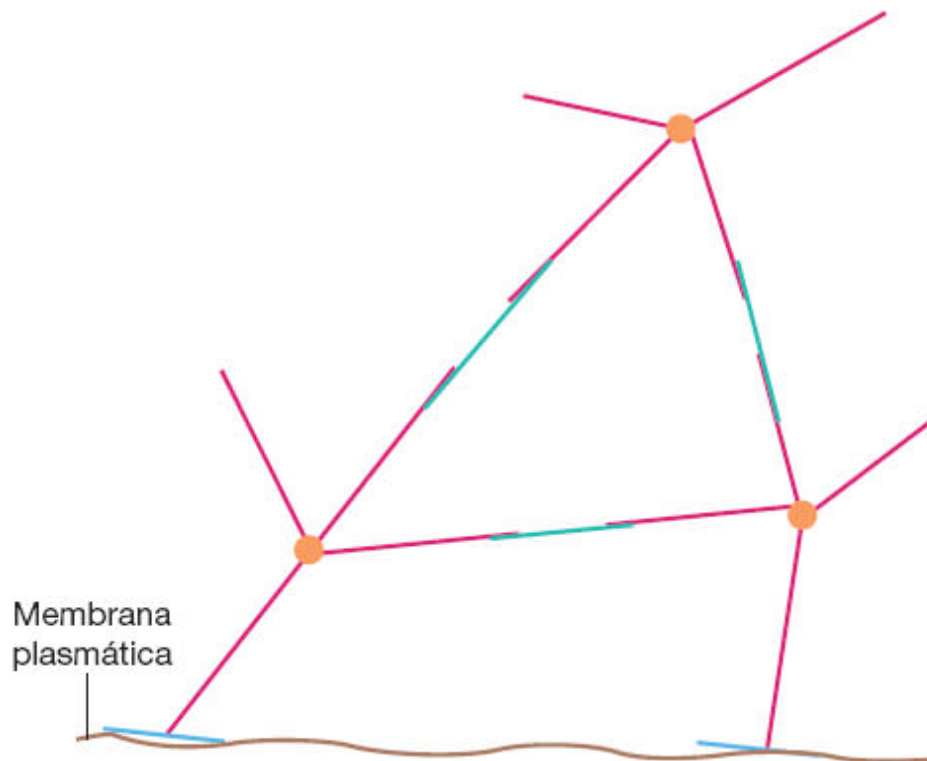



FIGURA 10.33 O aparelho contrátil das fibras musculares lisas é constituído por filamentos que contêm principalmente actina e por filamentos de miosina. Um detalhe do arranjo molecular dos filamentos está representado na *porção inferior* da figura. Moléculas de miosina formam pontes entre moléculas de actina. Durante a contração, as moléculas de actina são tracionadas pelas cabeças das moléculas de miosina, e suas extremidades se aproximam. Como as extremidades dos filamentos de actina estão ancoradas aos corpos densos do citosol e às placas densas situadas abaixo da membrana plasmática, a tração dos filamentos de actina resulta no encurtamento da célula. Filamentos

intermediários do citoesqueleto (não mostrados na figura) localizam-se nos corpos e placas densas, assim como no restante do citosol.

A contração nas células musculares lisas obedece a uma sequência bem coordenada.

O estímulo inicial é o aumento da concentração de íons Ca^{2+} no citosol, que resulta de estímulos mecânicos e elétricos (potencial de ação) e de várias substâncias presentes no meio extracelular. Um estímulo de tração, por exemplo, atua sobre receptores de superfície que respondem a ela. Receptores de superfície reconhecem vários ligantes, como norepinefrina, colecistoquinina, angiotensina II e endotelina-1. Tais receptores estão acoplados a proteína G e, por meio de segundos mensageiros, promovem a saída de íons Ca^{2+} de cisternas do retículo sarcoplasmático para o citosol. Estímulos nervosos promovem a entrada dos íons através de canais de cálcio do plasmalema ativados por modificação de voltagem.

No citosol, os íons Ca^{2+} combinam-se com moléculas de calmodulina, uma proteína com afinidade para esses íons. A ligação entre ambos depende da proteína caldesmon. O complexo calmodulina–Ca^{2+} ativa a enzima quinase da cadeia leve (que faz parte da molécula de miosina), resultando na fosforilação das moléculas de miosina. Uma vez fosforiladas, estas moléculas combinam-se com a actina, dando início aos ciclos de deslizamento da actina sobre a miosina e a contração da célula. Para isso, contudo, também é necessária a energia armazenada em moléculas de ATP. Como os filamentos de actina estão ligados aos corpos densos da membrana da célula, o resultado de seu deslizamento é um encurtamento da célula (ver Figura 10.33). Os

corpos densos contêm α-actinina e são comparáveis, em composição molecular e em função, aos discos Z dos músculos estriados.

► Inervação do tecido muscular liso

O músculo liso recebe fibras do sistema nervoso simpático e do parassimpático; porém, não exibe as junções neuromusculares elaboradas (placas motoras), que existem apenas no músculo esquelético. Nas extremidades axonais que passam entre as células musculares lisas, há muitas dilatações de diferentes diâmetros, também chamadas de varicosidades. Essas dilatações contêm vesículas sinápticas com vários neurotransmissores, como a acetilcolina (terminações colinérgicas) ou a norepinefrina (terminações adrenérgicas). Calcula-se que um axônio que inerva fibras musculares lisas possa apresentar de 10.000 a 20.000 dilatações em sua extremidade. Algumas dessas dilatações axonais estão muito próximas da célula muscular (cerca de 50 nm); entretanto, há outras localizadas a distâncias de cerca de 500 nm. Dessa maneira, os neurotransmissores são liberados no espaço extracelular do músculo liso e se difundem, alcançando receptores da superfície das fibras musculares. De modo geral, esses receptores estão associados a sistemas de proteína G situados na superfície interna da membrana, produzindo mensageiros que desencadeiam a contração muscular. As células musculares lisas são conectadas por junções comunicantes, de modo que o estímulo inicial que alcança algumas das células de um feixe se transmite rapidamente por muitas outras.

As terminações nervosas adrenérgicas e colinérgicas atuam de modo antagônico, estimulando ou deprimindo a atividade contrátil

do músculo. Em alguns órgãos, as terminações colinérgicas estimulam, e as adrenérgicas inibem a contração, enquanto em outros ocorre o contrário. O grau de controle do sistema nervoso autônomo sobre os músculos lisos é muito variável. A musculatura lisa do sistema digestório se contrai em ondas lentas; por outro lado, o músculo liso da íris do globo ocular se contrai ou relaxa de modo muito rápido e preciso. Assim, o diâmetro da pupila se adapta com extrema rapidez às variações da intensidade luminosa.

REGENERAÇÃO DOS DIVERSOS TIPOS DE TECIDO MUSCULAR

No adulto, os três tipos de tecido muscular exibem diferenças na sua capacidade regenerativa após uma lesão que produza destruição parcial do músculo.

O músculo cardíaco não se regenera. Nas lesões do coração, como nos infartos, por exemplo, as partes destruídas são invadidas por fibroblastos que produzem fibras colágenas, formando uma cicatriz de tecido conjuntivo denso.

As fibras musculares esqueléticas não se dividem, são consideradas células em estado G_0 de seu ciclo celular (ver Capítulo 3, *Núcleo Celular*). Mesmo assim, o músculo esquelético tem uma pequena capacidade de reconstituição a partir das células satélites. Estas são mononucleadas, fusiformes e dispostas paralelamente às fibras musculares dentro da lâmina basal que envolve as fibras e que não são facilmente identificadas com precisão ao microscópio óptico. São consideradas mioblastos inativos. Após uma lesão ou outros estímulos, as células satélites tornam-se ativas, proliferam por divisão mitótica e se fundem umas

às outras para formar novas fibras musculares esqueléticas. As células satélites também entram em mitose quando o músculo é submetido a exercício intenso. Nesse caso, elas se fundem com as fibras musculares preexistentes, contribuindo para a hipertrofia do músculo.

O músculo liso é capaz de uma resposta regenerativa mais eficiente. Ocorrendo lesão, as células musculares lisas que permanecem viáveis entram em mitose e reparam o tecido destruído. Na regeneração do tecido muscular liso da parede dos vasos sanguíneos, há também a participação dos pericitos (ver Capítulo 11), que se multiplicam por mitose e originam novas células musculares lisas.

BIBLIOGRAFIA

Babu GJ, Warshaw DM, Periasamy M. Smooth muscle myosin heavy chain isoforms and their role in muscle physiology. Microsc Res Tech. 2000; 50:532-40.

Bloch RJ, Capetanaki Y, O'Neill A et al. Costameres: repeating structures at the sarcolemma of skeletal muscle. Clin Orthop Relat Res. 2002; (403 Suppl):S203-10.

Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 1968.

Davies KE. Dystrophin-associated proteins and muscular dystrophies. Sci & Med. 2002; 8:308.

Ganong WF. Review of medical physiology. 20. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Huxley HE. Molecular basis of contraction in cross-striated muscles and relevance to motile mechanisms in other cells. In: Stracher A (Ed.). Muscle and nonmuscle motility. v. 1. New York: Academic Press; 1983.

Junqueira LCU, Salles LMM. Ultraestrutura e função celular. São Paulo: Edgard Blücher; 1975.

Klabunde RE. Vascular smooth muscle contraction and relaxation. In: Cardiovascular physiology concepts. Disponível em: http://cvphysiology.com/BloodPressure/BP026.htm. Acesso em: 29 de agosto de 2016.

Krstić RV. Ultrastructure of the mammalian cell. New York: Springer-Verlag; 1979.

Mann MD. The nervous system in action. Disponível em: http://michaeldmann.net. Acesso em: 29 de agosto de 2016.

Marshall JM. The heart. In: Mountcastle VB (Ed.). Medical physiology. 13. ed. v. 2. New York: Mosby; 1974.

Peter AK, Cheng H, Ross RS et al. The costamere bridges sarcomeres to the sarcolemma in striated muscle. Prog Pediatr Cardiol. 2011; 31:83-8.

Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. Development. 2012; 139:2845-56.

Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J et al. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. J Clin Invest. 2010; 120:11-9.

Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ. 2003; 27:201-6.

Wynne BM, Chiao CW, Webb RC. Vascular smooth muscle cell signaling mechanisms for contraction to angiotensin II and endothelin-1. J Am Soc Hypertens. 2009; 3:84-95.

Yan Z. Skeletal muscle adaptation and cell cycle regulation. Exerc Sport Sci Rev. 2000; 28:24-6.

Questões múltipla escolha

1) Assinale duas alternativas incorretas:

a) O tecido muscular é formado por células capazes de gerar energia para contração

b) Existem dois tipos de tecido muscular: estriado esquelético e liso

c) A hipertrofia muscular ocorre quando há aumento do volume celular

d) Após uma lesão, o tecido muscular cardíaco se regenera lentamente

e) Enquanto o músculo esquelético depende de células satélites para regeneração, no músculo liso esse processo é mais eficiente

2) Quais alternativas completam corretamente a frase: “O tecido muscular esquelético é formado por feixes de células longas...”?

a) Cilíndricas e com muitos núcleos localizados próximo à membrana das fibras

b) Que contêm microfilamentos organizados

c) Que são circundados por epimísio

d) Estriadas pela repetição de unidades chamadas sarcômeros

e) Unidas entre si pelo tecido conjuntivo

3) “Durante a contração do músculo esquelético a banda A do sarcômero é a única que não sofre alteração de tamanho”, porque:

a) É formada exclusivamente pelos filamentos de actina que se prendem à linha Z

b) É formada por filamentos de actina e miosina

c) Com o encurtamento dos filamentos de actina e miosina, as linhas Z se aproximam e apenas as bandas I e H diminuem

d) Não são os filamentos que se encurtam, mas é o deslizamento dos filamentos de actina para o centro do sarcômero que faz com que as linhas Z se aproximem e as bandas I e H se encurtem

e) Representa a faixa escura onde estão os filamentos de miosina

4) Sobre a contração muscular é incorreto dizer que:

a) Dentre as proteínas envolvidas no processo pode-se citar: actina, miosina, tropomiosina e troponina

b) O processo depende da liberação de íons cálcio a partir do retículo sarcoplasmático

c) O processo é desigual ao longo da fibra, porque depende do ponto onde a despolarização teve início

d) A liberação de cálcio faz com que a troponina exponha o local de ligação da actina à miosina

e) Quando a miosina se liga a actina ocorre quebra de ATP, a energia é liberada e a cabeça da miosina se curva, empurrando o filamento de actina

5) Quais alternativas são complementares em relação à inervação das fibras musculares?

a) A placa motora ou junção mioneural representa a região onde a fibra muscular entra em contato com a região terminal dilatada de um axônio

b) O sarcolema é pregueado, formando as dobras juncionais

c) Com a chegada de um impulso nervoso ocorre liberação de acetilcolina que se liga aos receptores do sarcolema

d) A despolarização propaga-se por toda a membrana pelas tríades

e) Uma fibra nervosa inerva sempre uma única fibra muscular

6) Assinale a alternativa incorreta:

a) Fusos musculares são estruturas que funcionam como proprioceptores e detectam o grau de atividade muscular

b) Os corpúsculos tendíneos de Golgi também agem como proprioceptores entre os tendões e os músculos

c) A cãibra pode ocorrer quando houver excesso de ácido lático, provocado pelo metabolismo anaeróbio de glicose

d) O sarcoplasma contém grânulos de glicogênio e mioglobina, proteína que se associa ao oxigênio

e) As fibras musculares do tipo I contêm pouca mioglobina e por isso são importantes para a contração rápida

7) Sobre o músculo cardíaco é correto dizer que:

a) Ele apresenta fibras idênticas às estriadas esqueléticas

b) As fibras musculares cardíacas unem-se por discos intercalares, nos quais existem junções de adesão, desmossomos e junções comunicantes

c) Os discos intercalares impedem o funcionamento uniforme do tecido

d) Há uma cisterna do retículo sarcoplasmático para um túbulo T, formando uma díade

e) A célula cardíaca armazena ácidos graxos, lipofucsina, e grânulos de secreção que contêm o peptídio atrial natriurético

8) São características do músculo liso:

a) Células com um único núcleo central

b) Os íons de cálcio ficam armazenados na célula dentro do retículo sarcoplasmático

c) Não há sarcômeros, mas a contração depende de actina e miosina

d) A miosina presente é do tipo II, e após a fosforilação, combina-se com a actina

e) Contração da célula como um todo, devido ao arranjo do citoesqueleto e dos corpos densos

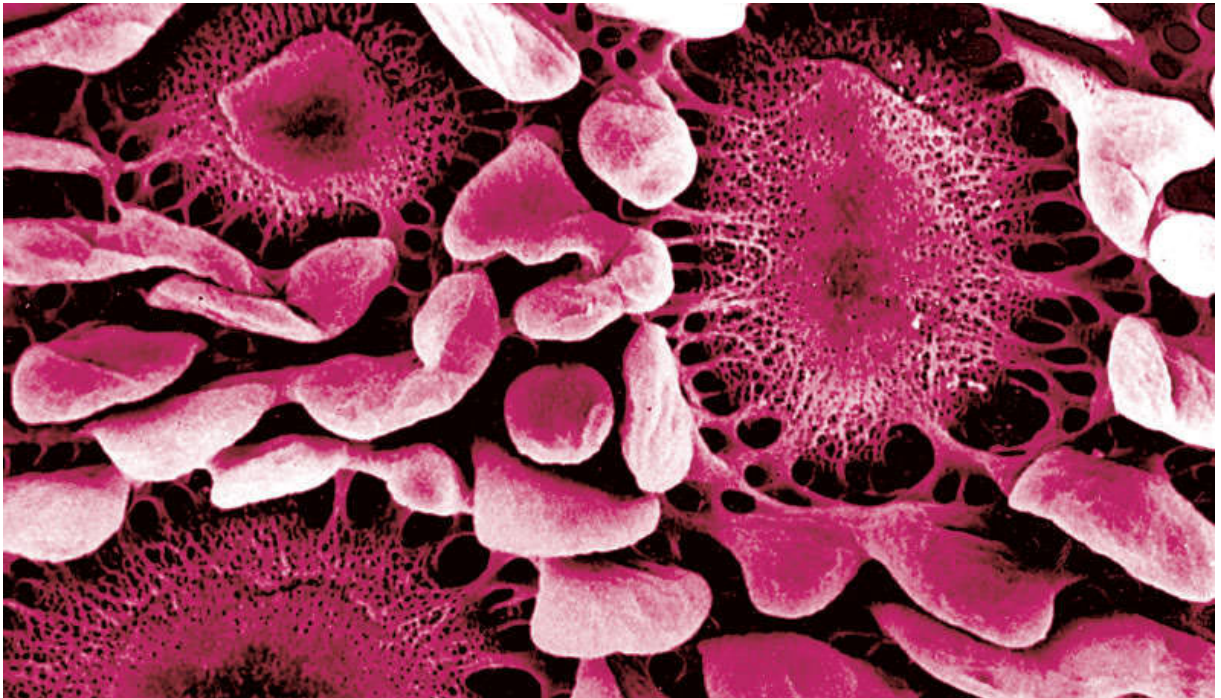
9) A contração da célula muscular lisa envolve:

a) Entrada de cálcio na célula por meio da formação de cavéolas na membrana

b) Atividade de calmodulina, proteína que tem afinidade por cálcio

c) Ativação da miosina, em sua cadeia pesada

d) Ativação da miosina, em sua cadeia leve

e) Combinação entre miosina e actina para que ocorra o deslizamento

11 SISTEMA CIRCULATÓRIO

INTRODUÇÃO

O sistema circulatório abrange o sistema vascular sanguíneo e o sistema vascular linfático. O sistema vascular sanguíneo é composto pelas seguintes estruturas: coração, artérias, vasos capilares e veias. O coração é um órgão cuja função é bombear o sangue através dos vasos sanguíneos. As artérias consistem em uma série de vasos que se tornam menores à medida que se ramificam, e sua função é levar o sangue, com nutrientes e oxigênio, do coração para os tecidos. Os vasos capilares são vasos sanguíneos que constituem uma rede complexa de tubos muito

delgados. Através de suas paredes, ocorre a maior parte do intercâmbio entre o sangue e os tecidos adjacentes. As veias resultam da convergência dos vasos capilares em um sistema de canais que se torna cada vez mais calibroso à medida que se aproxima do coração, para onde transporta o sangue proveniente dos tecidos. O sistema circulatório é, portanto, um sistema fechado, no interior do qual o sangue circula continuamente.

O sistema vascular linfático inicia-se nos vasos capilares linfáticos situados nos tecidos. São túbulos de fundo cego que se juntam para formar tubos de diâmetro crescente; os vasos maiores desse sistema terminam no sistema vascular sanguíneo, desembocando em grandes veias na região próxima ao coração. Uma das funções do sistema linfático é retornar ao sangue o líquido contido nos espaços intersticiais.

A superfície interna de todos os vasos sanguíneos e linfáticos é revestida por uma única camada de um epitélio pavimentoso com características especiais, originado do mesênquima, denominado endotélio.

É comum dividir o sistema circulatório em: vasos da macrocirculação, mais calibrosos, responsáveis por transportar sangue aos órgãos e levá-lo de volta ao coração (artérias e veias de vários calibres); e vasos da microcirculação, com menos de 100 µm e visíveis somente ao microscópio (arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares) (Figura 11.1). Os vasos da microcirculação são particularmente importantes nos processos de intercâmbio entre o sangue e os tecidos circunjacentes, tanto em condições normais como nos processos inflamatórios.

TECIDOS QUE COMPÕEM A PAREDE DOS VASOS

A parede dos vasos é formada pelos seguintes componentes estruturais básicos: o epitélio, chamado de endotélio, o tecido muscular e o tecido conjuntivo. A associação desses tecidos forma as camadas ou túnicas dos vasos sanguíneos. A quantidade e a organização desses tecidos no sistema circulatório são influenciadas por fatores mecânicos, representados primariamente pela pressão sanguínea, e fatores metabólicos, que refletem a necessidade local dos tecidos. Todos são encontrados em diferentes proporções na parede dos vasos, exceto nos capilares e nas vênulas pós-capilares, nos quais os únicos elementos estruturais representados são o endotélio e sua membrana basal.

► Endotélio

O endotélio é um tipo especial de epitélio que forma uma barreira semipermeável interposta entre dois compartimentos do meio interno: o plasma sanguíneo e o líquido intersticial (Figura 11.2). O endotélio é altamente diferenciado para mediar e monitorar ativamente as extensas trocas bidirecionais de pequenas moléculas e, ao mesmo tempo, restringir o transporte de macromoléculas.

As células endoteliais são funcionalmente diversas de acordo com o vaso que elas revestem. Os vasos capilares são frequentemente chamados de vasos de troca, uma vez que é nesses locais que são transferidos oxigênio, gás carbônico, água, solutos, macromoléculas, substratos e metabólitos do sangue para os tecidos e dos tecidos para o sangue. Além de seu papel nas

trocas entre o sangue e os tecidos, as células endoteliais executam várias outras funções, como:

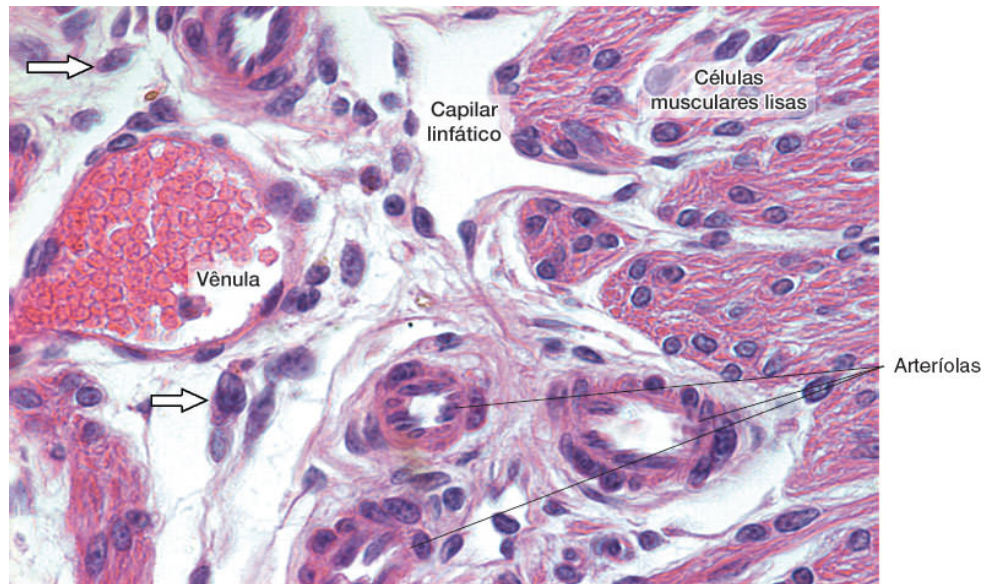



FIGURA 11.1 Pequenos vasos sanguíneos da microcirculação (arteríolas e vênulas) envolvidos por componentes do tecido conjuntivo. As *setas* apontam fibroblastos. Note, no lado *direito* da figura, células musculares lisas cortadas transversalmente. (Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

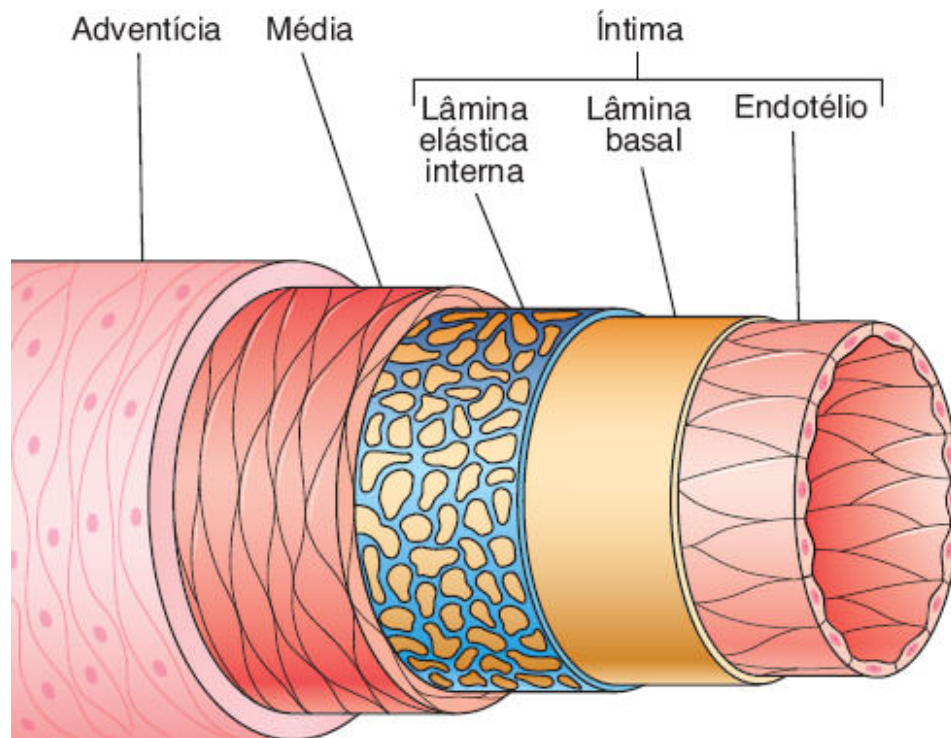



FIGURA 11.2 Diagrama de uma artéria muscular de médio calibre, mostrando suas camadas. Embora nas preparações histológicas habituais as camadas apareçam mais espessas do que o mostrado aqui, a ilustração representa a arquitetura do vaso *in vivo*. No momento da morte, a artéria sofre uma intensa constrição, e, por conseguinte, o lúmen do vaso torna-se reduzido, a membrana elástica interna ondula e a túnica muscular torna-se mais espessa.

- Conversão de angiotensina I em angiotensina II (ver Capítulo 19, *Sistema Urinário*)
- Conversão de bradicinina, serotonina, prostaglandinas, norepinefrina (noradrenalina), trombina etc. em compostos biologicamente inertes
- Lipólise de lipoproteínas por enzimas localizadas na superfície das células endoteliais para transformá-las em

triglicerídios e colesterol (substratos para síntese de hormônios esteroides e para a estrutura da membrana)

- Produção de fatores vasoativos que influenciam o tônus vascular, como as endotelinas, os agentes vasodilatadores (p. ex., óxido nítrico) e os fatores de relaxamento.

HISTOLOGIA APLICADA

O endotélio também tem uma ação antitrombogênica, impedindo a coagulação de sangue. Quando, por exemplo, células endoteliais são danificadas por lesões provocadas pela aterosclerose, o tecido conjuntivo subendotelial é exposto, induzindo a agregação de plaquetas. Essa agregação inicia uma cascata de eventos que dão origem à fibrina, a partir do fibrinogênio do sangue.

Dessa maneira, um coágulo intravascular, ou trombo, é formado e pode crescer até obstruir completamente o fluxo vascular local. Porções de massa sólida podem separar-se do trombo e ser levadas pelo sangue, podendo obstruir vasos sanguíneos distantes por um processo chamado embolia. Em ambos os casos, pode ocorrer parada do fluxo vascular, constituindo-se em uma potencial condição de ameaça à vida. Desse modo, a integridade da camada endotelial, que impossibilita o contato entre plaquetas e o tecido conjuntivo subendotelial, é um mecanismo antitrombogênico de grande relevância (ver Capítulo 12, *Células do Sangue*).

Fatores de crescimento, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), têm papel central na formação do sistema vascular durante o desenvolvimento embrionário, na

regulação do crescimento capilar em condições normais e patológicas em adultos e na manutenção da normalidade da vascularização.

Músculo liso

O tecido muscular liso faz parte de todos os vasos sanguíneos, com exceção dos capilares e das vênulas pericíticas. As células musculares lisas localizam-se na túnica média dos vasos, onde se organizam em camadas helicoidais. Cada célula muscular é envolta por uma lâmina basal e por uma quantidade variável de tecido conjuntivo produzido por elas próprias. As células musculares lisas vasculares, principalmente em arteríolas e pequenas artérias, são frequentemente conectadas por junções comunicantes (*gap*).

Tecido conjuntivo

Componentes do tecido conjuntivo são encontrados nas paredes dos vasos sanguíneos em quantidade e proporção que variam de acordo com as suas necessidades funcionais. Fibras colágenas, um elemento abundante na parede do sistema vascular, são encontradas entre as células musculares, na camada adventícia e também na camada subepitelial de alguns vasos. Os colágenos dos tipos IV, III e I são encontrados nas membranas basais, túnicas média e adventícia, respectivamente. Fibras elásticas fornecem a resistência ao estiramento promovido pela expansão da parede dos vasos. Essas fibras predominam nas grandes artérias, nas quais se organizam em lamelas paralelas regularmente distribuídas entre as células musculares em toda a espessura da camada média. A substância fundamental forma um

gel heterogêneo nos espaços extracelulares da parede dos vasos. Ela contribui com as propriedades físicas da parede dos vasos e, provavelmente, afeta a difusão e a permeabilidade através da parede. A concentração de glicosaminoglicanos é mais alta nas paredes das artérias do que nas das veias.

HISTOLOGIA APLICADA

Durante o envelhecimento, a matriz extracelular torna-se desorganizada em consequência do aumento da secreção dos colágenos tipos I e III e de alguns glicosaminoglicanos. Alterações na conformação molecular da elastina e outras glicoproteínas também ocorrem e podem facilitar a deposição de lipoproteínas e cálcio nos tecidos, com subsequente calcificação. Modificações de componentes da matriz extracelular associadas a outros fatores mais complexos podem levar à formação de placas de ateroma na parede dos vasos sanguíneos.

PLANO ESTRUTURAL E COMPONENTES DOS VASOS SANGUÍNEOS

A maioria dos vasos tem características estruturais em comum e mostra um plano geral de construção. Entretanto, o mesmo tipo de vaso apresenta variações estruturais ao longo de seu percurso. Dessa maneira, a distinção entre os tipos diferentes de vasos nem

sempre é muito clara, uma vez que a transição de um tipo para outro se faz gradualmente.

Os vasos sanguíneos são normalmente compostos das seguintes camadas ou túnicas: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia (ver Figuras 11.2 e 11.3).

► Túnica íntima

A íntima apresenta uma camada de células endoteliais apoiada sobre uma lâmina basal. Em torno dessa lâmina há uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a camada subendotelial, a qual pode conter, ocasionalmente, células musculares lisas. Em artérias, a túnica íntima está separada da túnica média por uma lâmina elástica interna, a qual é o componente mais externo da íntima. Essa lâmina, composta principalmente de elastina, contém aberturas (fenestras) que possibilitam a difusão de substâncias para nutrir células situadas mais profundamente na parede do vaso. Como resultado da ausência de pressão sanguínea e da contração do vaso por ocasião da morte, a lâmina elástica interna das artérias geralmente apresenta um aspecto ondulado nos cortes histológicos (ver Figuras 11.2 e 11.3).

► Túnica média

A média consiste principalmente em camadas concêntricas de células musculares lisas organizadas helicoidalmente (ver Figuras 11.2 e 11.3). Interpostas entre as células musculares lisas existem quantidades variáveis de matriz extracelular composta de fibras e lamelas elásticas, fibras reticulares (colágeno do tipo III), proteoglicanos e glicoproteínas. As células musculares lisas são as

responsáveis pela produção dessas moléculas da matriz extracelular. Nas artérias do tipo elástico, a maior parte da túnica média é ocupada por lâminas de material elástico. Em artérias musculares menos calibrosas, a túnica média contém apenas uma lâmina elástica externa no limite com a túnica adventícia.

► Túnica adventícia

A adventícia consiste principalmente em colágeno do tipo I e fibras elásticas (ver Figuras 11.2 e 11.3). A camada adventícia torna-se gradualmente contínua com o tecido conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando.

Vasa vasorum

Vasos grandes normalmente contêm *vasa vasorum* (vasos dos vasos), que são arteríolas, capilares e vênulas que se ramificam profusamente na adventícia e, em menor quantidade, na porção externa da média. Os *vasa vasorum* proveem a adventícia e a média de metabólitos, uma vez que, em vasos maiores, as camadas são muito espessas para serem nutridas somente por difusão a partir do sangue que circula no lúmen do vaso. *Vasa vasorum* são mais frequentes em veias que em artérias (ver Figura 11.3). Em artérias de diâmetros intermediário e grande, a íntima e a região mais interna da média são destituídas de *vasa vasorum*. Essas camadas recebem oxigênio e nutrição por difusão do sangue que circula no lúmen do vaso.

► Inervação

A maioria dos vasos sanguíneos que contêm músculo liso nas suas paredes é provida por uma rede profusa de fibras não mielínicas da inervação simpática (nervos vasomotores), cujo neurotransmissor é a norepinefrina. Descarga de norepinefrina por essas terminações nervosas resulta em vasoconstrição. Uma vez que as terminações nervosas eferentes geralmente não penetram a túnica média das artérias, o neurotransmissor precisa difundir-se por uma distância de vários micrômetros para poder atingir as células musculares lisas da túnica média. Esses neurotransmissores atuam abrindo espaços entre as junções intercelulares das células musculares lisas da média; dessa maneira, a resposta ao neurotransmissor propaga-se para as células musculares das camadas mais internas dessa túnica.

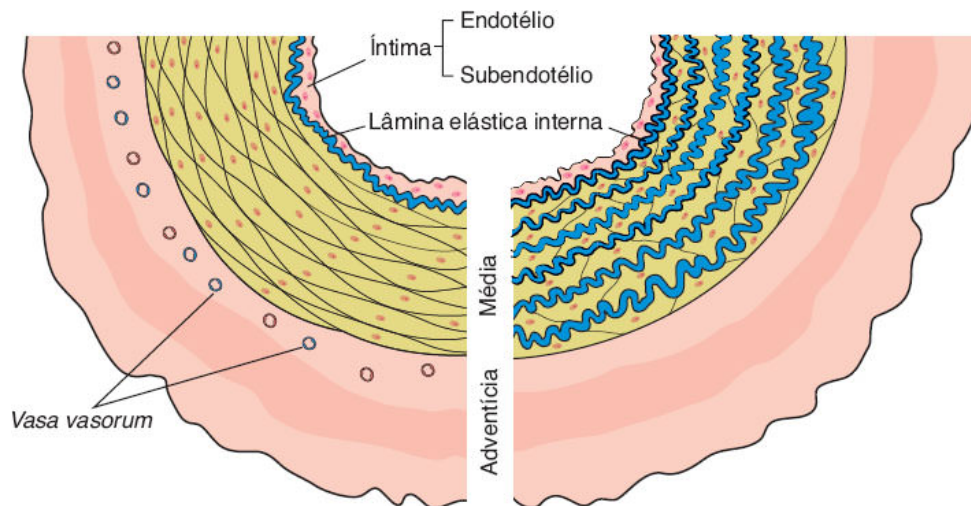



FIGURA 11.3 Diagramas de uma artéria muscular de um preparado histológico corado por hematoxilina-eosina (HE) (*esquerda*) e de uma artéria elástica corada pelo método de Weigert para estruturas elásticas (*direita*). A túnica média de uma artéria muscular contém predominantemente músculo liso, enquanto a túnica média das artérias elásticas é formada por camadas de músculo liso intercaladas por lâminas elásticas. A camada adventícia e a porção externa da média contêm vasos sanguíneos pequenos (*vasa vasorum*) e fibras elásticas e colágenas.

Em veias, as terminações nervosas alcançam as túnicas adventícia e média, mas a densidade total das terminações nervosas é menor do que aquela encontrada nas artérias. As artérias de músculos esqueléticos também recebem uma provisão de terminações nervosas vasodilatadoras do tipo colinérgico. A liberação de acetilcolina por essas terminações colinérgicas leva as células endoteliais a produzir óxido nítrico, o qual se difunde através das células musculares lisas e vai ativar o sistema de mensageiros intracelulares, monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). As células musculares, então, relaxam, e o lúmen do vaso é dilatado. As terminações nervosas aferentes (sensoriais) das artérias incluem os barorreceptores (receptores de pressão), o seio carotídeo e o arco da aorta, como também quimiorreceptores da carótida e corpos aórticos.

ESTRUTURA E FUNÇÕES DOS VASOS SANGUÍNEOS

Para fins didáticos, os vasos sanguíneos arteriais são classificados de acordo com o seu diâmetro, em grandes artérias elásticas, artérias de diâmetro médio ou artérias musculares e arteríolas.

► Grandes artérias elásticas

As grandes artérias elásticas contribuem para estabilizar o fluxo sanguíneo e incluem a aorta e seus grandes ramos. As paredes desses vasos têm cor amarelada decorrente do acúmulo de elastina na túnica média (ver Figuras 11.3 e 11.4). A íntima, rica em

fibras elásticas, é mais espessa que a túnica correspondente de uma artéria muscular. Uma lâmina elástica interna, embora presente, não pode ser facilmente distinguida das demais lâminas elásticas existentes entre as camadas musculares que se seguem. A túnica média consiste em uma série de lâminas elásticas perfuradas, concentricamente organizadas, cujo número aumenta com a idade (há em torno de 40 lâminas no recém-nascido e 70 no adulto). Entre as lâminas elásticas, situam-se células musculares lisas, fibras de colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas. A túnica adventícia é relativamente pouco desenvolvida.

A túnica média das grandes artérias contém várias lâminas elásticas que contribuem para a importante função de tornar o fluxo de sangue mais uniforme. Durante a contração ventricular (sístole), a lâmina elástica das grandes artérias está distendida e reduz a variação da pressão. Durante relaxamento ventricular (diástole), a pressão no ventrículo cai para níveis muito baixos, mas a propriedade elástica das grandes artérias ajuda a manter a pressão arterial. Como consequência, a pressão arterial e a velocidade do sangue diminuem e se tornam menos variáveis à medida que se distanciam do coração (Figura 11.5).

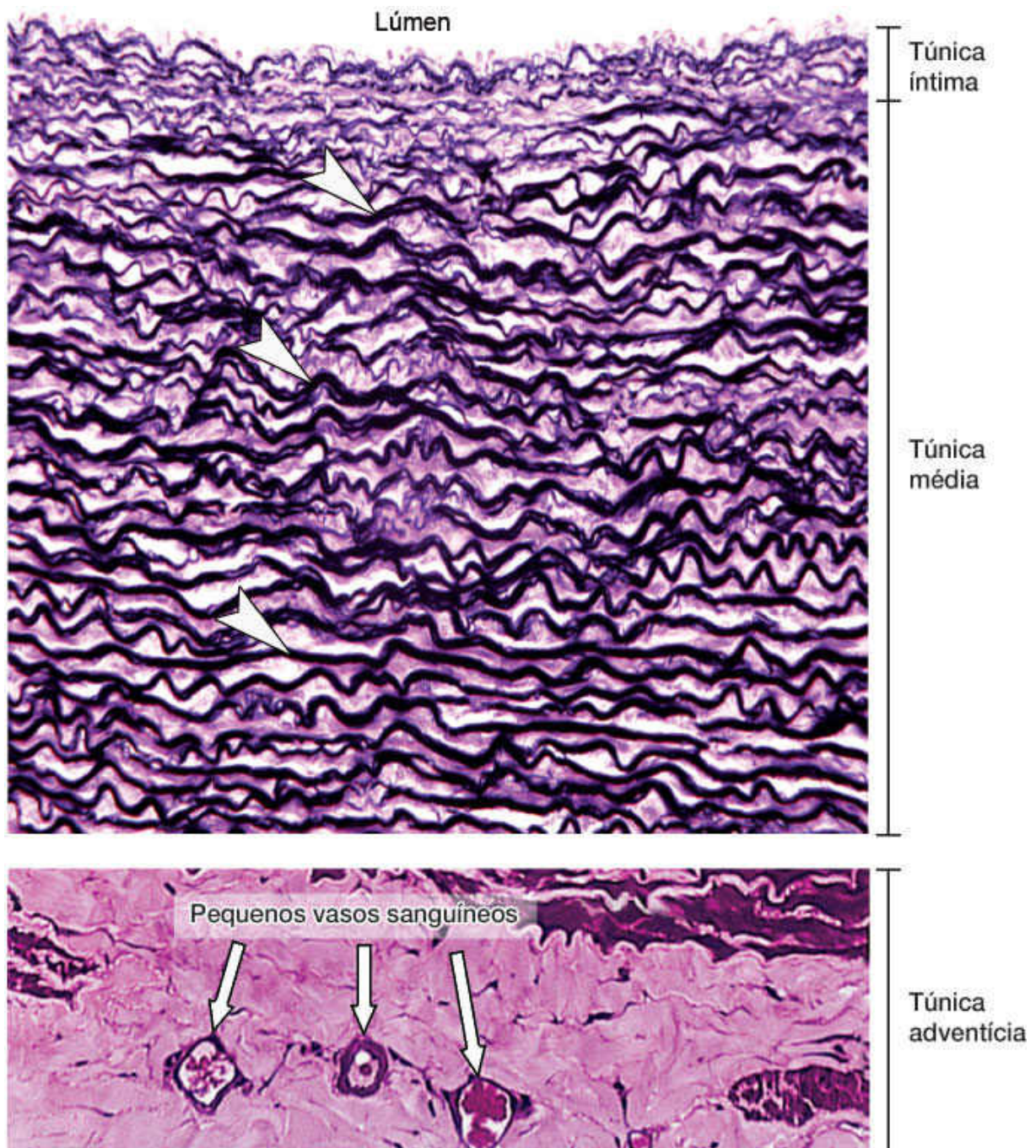



FIGURA 11.4 Cortes transversais da parede da aorta, uma artéria do tipo elástico. A *imagem superior* é de um tecido corado para destacar material elástico, que é observado sob a forma de inúmeras lâminas elásticas com disposição concêntrica, algumas das quais indicadas por *pontas de setas*. A *imagem inferior* apresenta parte da túnica adventícia, formada por tecido conjuntivo no qual existem pequenos vasos, denominados *vasa vasorum*.

(*Imagem superior*: Weigert, médio aumento. *Imagem inferior*: Pararrosanilina-azul de toluidina, médio aumento.)

► Corpos carotídeos

Corpos carotídeos são pequenos quimiorreceptores sensíveis à concentração de dióxido de carbono e oxigênio no sangue, encontrados perto da bifurcação da artéria carótida comum. Essas estruturas são ricamente irrigadas por vasos capilares fenestrados que envolvem as células dos tipos I e II. As do tipo II são células de suporte, enquanto as do tipo I contêm numerosas vesículas que armazenam dopamina, serotonina e epinefrina (Figura 11.6). A maioria dos nervos do corpo carotídeo são fibras aferentes (levam impulsos ao sistema nervoso central). As células do tipo I são os principais elementos quimiorreceptores dos corpos carotídeos, sensíveis à baixa tensão de oxigênio, à alta concentração de gás carbônico e ao baixo pH do sangue arterial, todos voltados à saída de K^+ do intra para o extracelular, despolarizando as células quimiossensíveis. Com a despolarização, abrem-se canais de Ca^{++} dependentes de voltagem, e a entrada de Ca^{++} favorece a exocitose do neurotransmissor, o qual ativa as terminações nervosas, gerando o potencial de ação.

Os corpos aórticos estão localizados no arco da aorta e são estruturalmente semelhantes ao corpo carotídeo; possivelmente, têm funções semelhantes.

► Seios carotídeos

Seios carotídeos são pequenas dilatações das artérias carótidas internas. Esses seios contêm barorreceptores que detectam variações na pressão sanguínea e transmitem essa informação ao sistema nervoso central. A camada média da parede arterial é mais delgada nos seios carotídeos e responde a mudanças na pressão sanguínea. A camada íntima e a adventícia são muito ricas em terminações nervosas. Os impulsos dos nervos aferentes são processados pelo cérebro, de modo a controlar a vasoconstrição e a manter a pressão sanguínea normal.

HISTOLOGIA APLICADA

As artérias sofrem mudanças progressivas e graduais do nascimento até a morte, e é difícil estabelecer o ponto em que os processos normais do desenvolvimento terminam e o ponto em que os processos de involução começam. Cada artéria exibe seu próprio padrão de envelhecimento.

Lesões ateroscleróticas são caracterizadas por espessamentos focais da íntima, pela proliferação das células musculares lisas e de elementos celulares e extracelulares do tecido conjuntivo, e pelo depósito de colesterol nas células musculares lisas e em macrófagos. Quando fortemente carregadas com lipídio, essas células são chamadas de células espumosas e formam placas de gordura visíveis macroscopicamente, que caracterizam a aterosclerose. Essas alterações podem estender-se até a porção interna da túnica média, e o espessamento pode tornar-se tão desenvolvido a ponto de obstruir o lúmen do vaso. As artérias coronárias estão entre as que apresentam maior predisposição para desenvolver

a aterosclerose. Acredita-se que o espessamento uniforme da íntima seja um fenômeno normal do envelhecimento.

Certas artérias irrigam áreas definidas de órgãos específicos, e a obstrução do suprimento de sangue resulta em necrose (morte de tecidos por processo patológico). Esses infartos acontecem comumente no coração, nos rins, no cérebro e em alguns outros órgãos. Em outras regiões (como a pele), as anastomoses arteriais são frequentes, e a obstrução de uma artéria não conduz a necrose de tecido, porque o fluxo de sangue é mantido.

Quando a túnica média de uma artéria é debilitada por defeito embrionário, doença ou lesão, a parede da artéria pode dilatar-se extensivamente. Quando esse processo de dilatação progride, pode transformar-se em um aneurisma. A ruptura do aneurisma tem consequências graves e pode causar a morte.

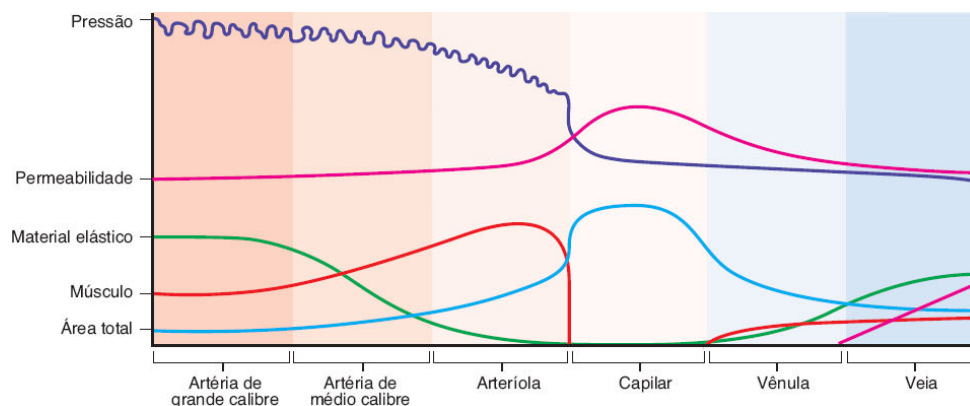



FIGURA 11.5 Gráfico que mostra a relação entre as características da circulação sanguínea (*em cima*) e a estrutura dos vasos sanguíneos (*embaixo*). A pressão do sangue arterial e a rapidez do fluxo diminuem e se tornam mais constantes à medida que se distanciam do coração. Essa diminuição coincide com a redução do número de fibras elásticas e o aumento no número de células musculares nas artérias. O gráfico ilustra as mudanças graduais na estrutura dos

vasos e suas propriedades biofísicas. (Reproduzida, com autorização, de Cowdry, 1944.)

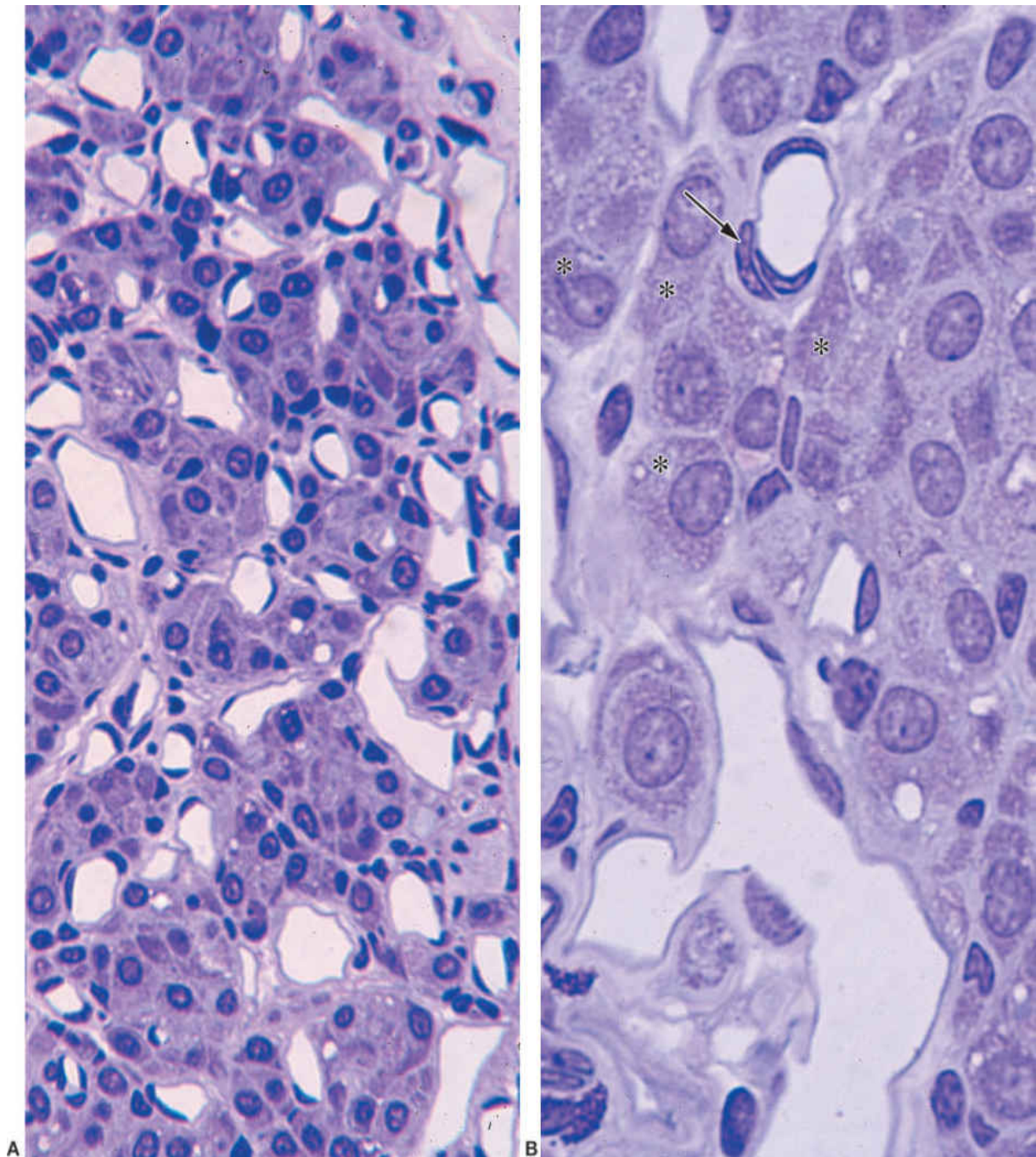



FIGURA 11.6 Ambas as fotomicrografias (**A** e **B**) são cortes de um corpo carotídeo. Essa estrutura é altamente vascularizada e sensível à hipoxia. Os espaços claros em **A**, aparentemente vazios, correspondem a pequenos vasos sanguíneos. Suas células principais têm grânulos (*) com porção central densa contendo catecolaminas e são envolvidas por células de sustentação semelhantes às células da glia. A *seta* indica um pericito envolvendo o endotélio de um capilar sanguíneo. (Pararrosanilina-azul de toluidina. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

► Artérias (musculares) médias

Artérias musculares de diâmetro médio contêm a túnica média formada essencialmente por células musculares lisas. Nas artérias musculares (ver Figuras 11.2 e 11.3), a íntima tem uma camada subendotelial um pouco mais espessa do que a das arteríolas. A lâmina elástica interna, o componente mais externo da íntima, é proeminente (Figura 11.7), e a túnica média pode conter até 40 camadas de células musculares lisas. Essas células são entremeadas por um número variado de lamelas elásticas (dependendo do tamanho do vaso), como também por fibras reticulares e proteoglicanos, todos sintetizados pela própria célula muscular lisa. A lâmina elástica externa, o último componente da túnica média, só é encontrada nas artérias musculares maiores. A adventícia consiste em tecido conjuntivo frouxo. Nessa túnica também são encontrados vasos capilares linfáticos, *vasa vasorum* e nervos da adventícia, estruturas que podem penetrar até a porção mais externa da média. As artérias musculares podem controlar o fluxo de sangue para os vários órgãos, contraindo ou relaxando as células musculares lisas de sua túnica média. Nos ramos mais delgados, as túnicas são mais delgadas (Figuras 11.8 e 11.9).

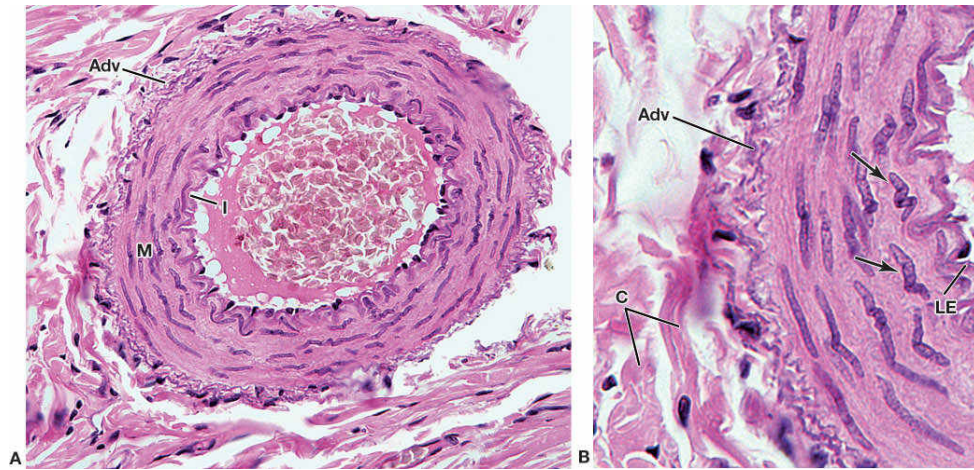



FIGURA 11.7 Corte transversal de uma artéria muscular de médio calibre. **A.** Em pequeno aumento, observam-se suas túnicas: íntima (I), média (M) e adventícia (Adv). Observe que nas artérias a túnica média é a camada mais espessa. **B.** Detalhe da túnica média, na qual predominam fibras musculares lisas. Vários de seus núcleos mostram característico aspecto de saca-rolhas (*setas*). Próximo ao lúmen está presente a lâmina elástica interna (LE), limite da túnica média com a túnica íntima. Em torno da delgada túnica adventícia há tecido conjuntivo contendo espessas fibras colágenas (C). (HE. Médio aumento.)

► Arteríolas

Geralmente têm um diâmetro inferior a 0,5 mm e lúmen relativamente estreito (Figuras 11.10 e 11.11). A camada subendotelial é muito delgada. Nas arteríolas muito pequenas, a lâmina elástica interna está ausente, e a camada média geralmente é composta por uma ou duas camadas de células musculares lisas circularmente organizadas; não apresentam nenhuma lâmina elástica externa.

PARA SABER MAIS

Anastomoses arteriovenosas

As anastomoses arteriovenosas são comunicações diretas entre arteríolas e vênulas (Figura 11.12). O diâmetro do lúmen dos vasos da anastomose varia com a condição fisiológica do órgão. Mudanças no diâmetro desses vasos regulam a pressão sanguínea, o fluxo, a temperatura e a conservação de calor em determinadas áreas do corpo. Além dessas conexões diretas entre arteríolas e vênulas, existem estruturas mais complexas, como os *glomera* (singular *glomus*), que se localizam principalmente nas pontas dos dedos, no leito das unhas e nas orelhas. Quando a arteríola penetra a cápsula de tecido conjuntivo do *glomus*, perde a membrana elástica interna e desenvolve uma parede muscular espessa e lúmen estreito. Há indicações de que essas anastomoses arteriovenosas participem de fenômenos fisiológicos, como a regulação do fluxo de sangue local e da pressão sanguínea. Todas as anastomoses arteriovenosas são ricamente inervadas por terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas.

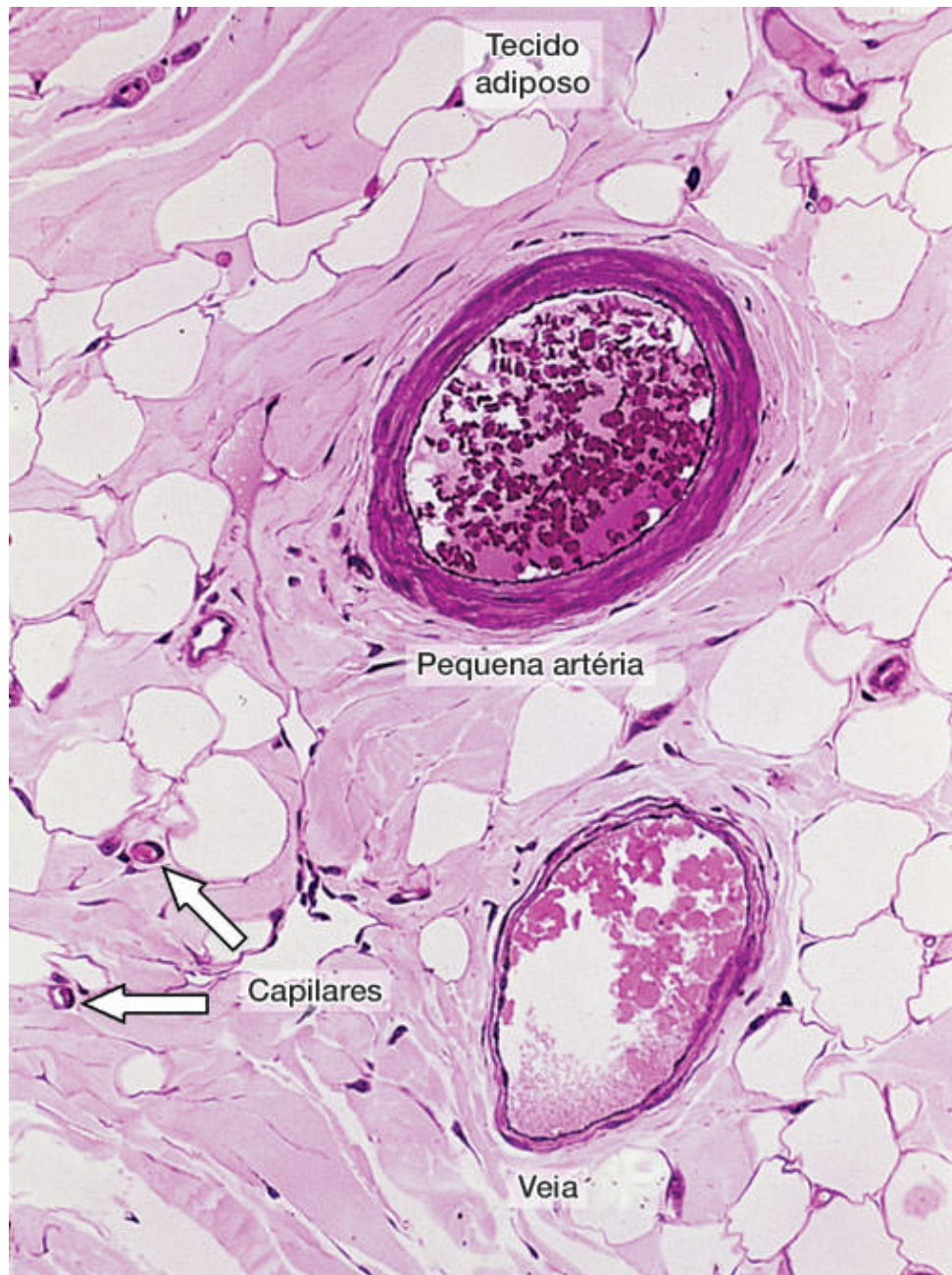



FIGURA 11.8 Corte transversal através de uma pequena artéria e sua veia muscular acompanhante. Em consequência da vasodilatação, a arteríola está, incomumente, preenchida por sangue. Nesta situação, a lâmina elástica interna não se apresenta distinta. São observados ainda muitos outros ramos de pequenas artérias e vasos capilares no tecido conjuntivo circunjacente. (Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

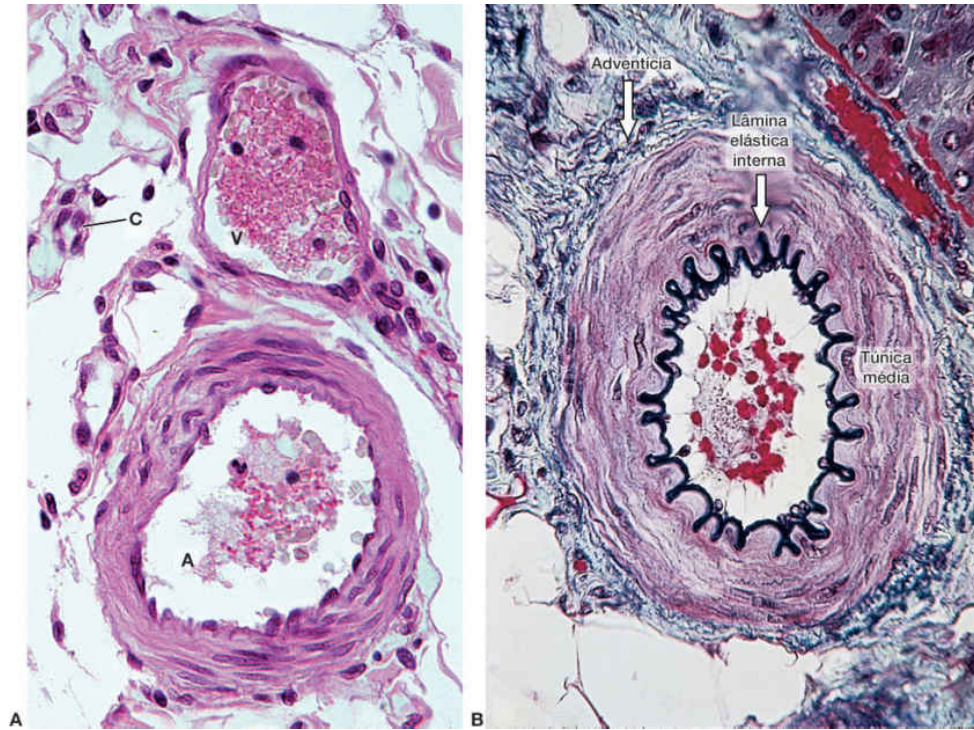



FIGURA 11.9 Cortes transversais de vasos de pequeno e médio calibres. **A.** Artéria (A) e veia (V) de pequeno calibre. A parede das artérias é quase sempre mais espessa que a das veias. Compare seu diâmetro com o de um capilar sanguíneo (C). **B.** Artéria de médio calibre, em que se observa a lâmina elástica interna intensamente corada. A túnica média é a camada mais espessa da artéria. (**A.** HE. Médio aumento. **B.** Tricrômico de Gomori. Pequeno aumento.)

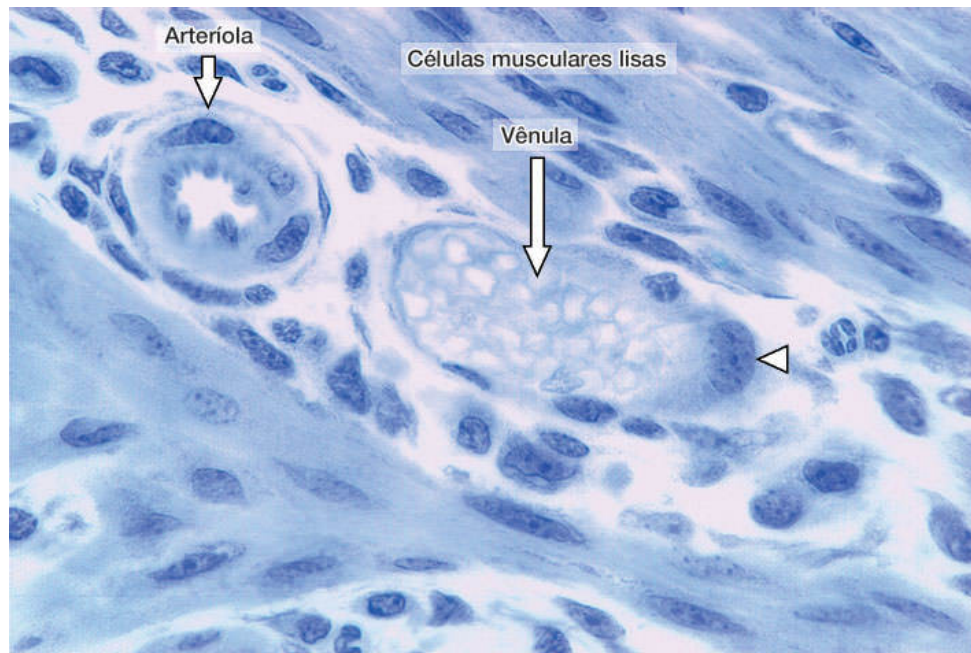



FIGURA 11.10 Vasos da microcirculação do útero de um camundongo-fêmea mostrando cortes transversais de uma arteríola e sua vênula acompanhante. Note o núcleo grande e alongado (*ponta de seta*) de um pericito que envolve parte da parede de uma vênula pericítica. (Azul de toluidina. Grande aumento. Imagem obtida por T.M.T. Zorn.)

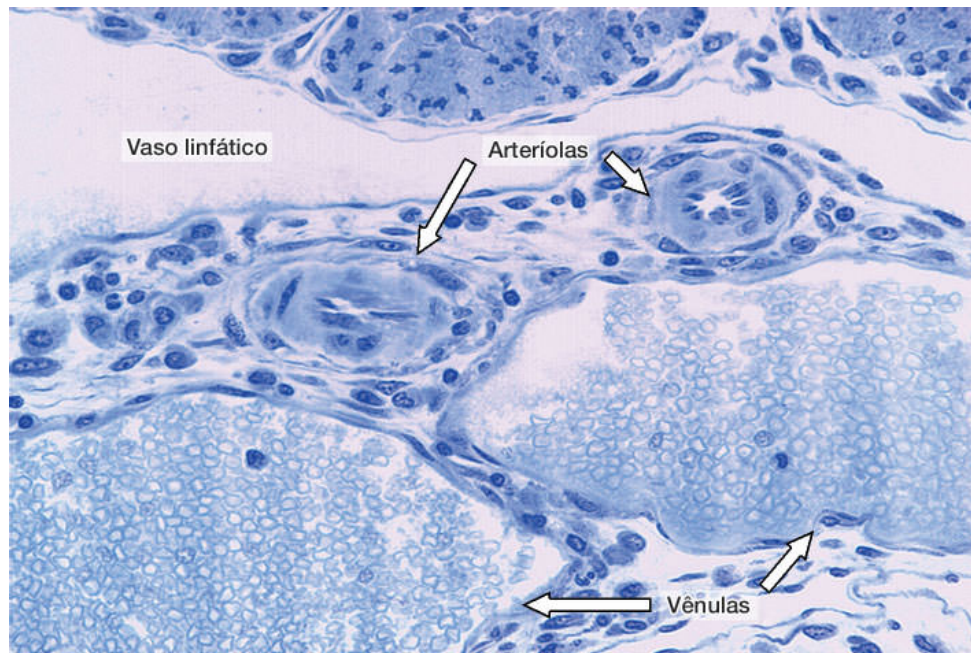



FIGURA 11.11 Corte transversal de vênulas (*embaixo*) e duas arteríolas (*em cima*). Note que as paredes das artérias são mais espessas do que as das vênulas. Tecido conjuntivo frouxo envolve os vasos. (Azul de toluidina. Médio aumento.)

▶ Capilares

Os vasos capilares sofrem variações estruturais que os adaptam para exercer níveis diferentes de troca metabólica entre o sangue e os tecidos circunvizinhos. Os capilares são compostos de uma única camada de células endoteliais que se enrolam em forma de tubo. O diâmetro dos capilares varia de 8 a 12 μm, e sua extensão normalmente é de 50 a 100 mm. Entretanto, apesar da pequena extensão de cada capilar sanguíneo individualmente, calcula-se que o comprimento total do conjunto dos capilares do corpo humano alcance o valor de 96.000 km. Quando cortados transversalmente, observa-se que a parede dos capilares é, em

geral, formada por uma a três células (Figura 11.13), as quais repousam em uma lâmina basal cujos componentes moleculares são produzidos pelas próprias células endoteliais.

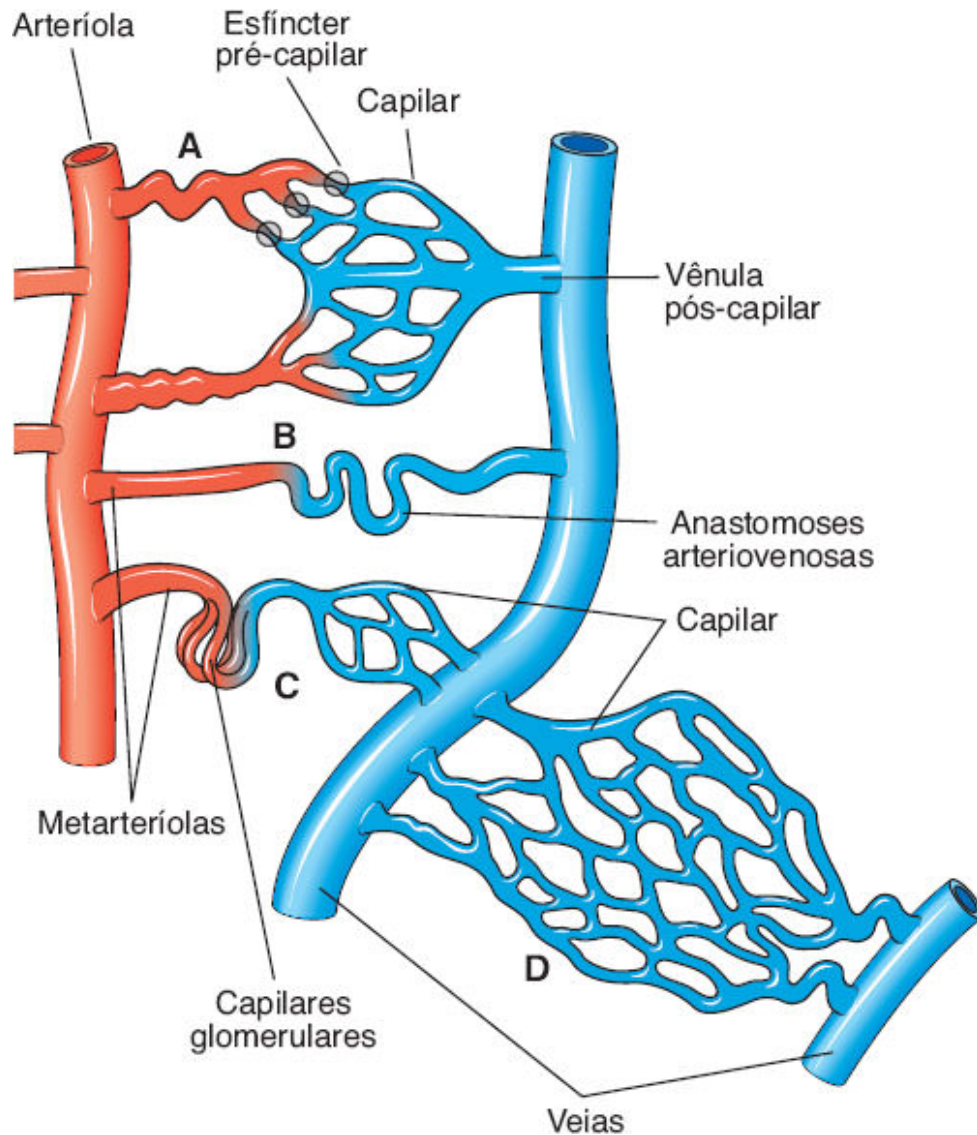



FIGURA 11.12 Tipos de microcirculação formados por pequenos vasos sanguíneos. **A.** Sequência usual de arteríola → metarteríola → capilar S vênula e veia. **B.** Anastomose arteriovenosa. **C.** Sistema porta arterial como ocorre no glomérulo renal. **D.** Sistema porta venoso como ocorre no fígado. (Adaptada, com autorização, de Krstić, 1984.)

Em geral, as células endoteliais são poligonais, e seu longo eixo orienta-se na direção do fluxo de sangue. O núcleo da célula endotelial em geral se projeta para o interior do lúmen do capilar. Seu citoplasma contém poucas organelas, representadas principalmente por um complexo de Golgi pequeno, mitocôndrias e polirribossomos livres, bem como algumas cisternas de retículo endoplasmático granuloso (Figura 11.14). As células endoteliais prendem-se lateralmente umas às outras, por meio de zônulas de oclusão.

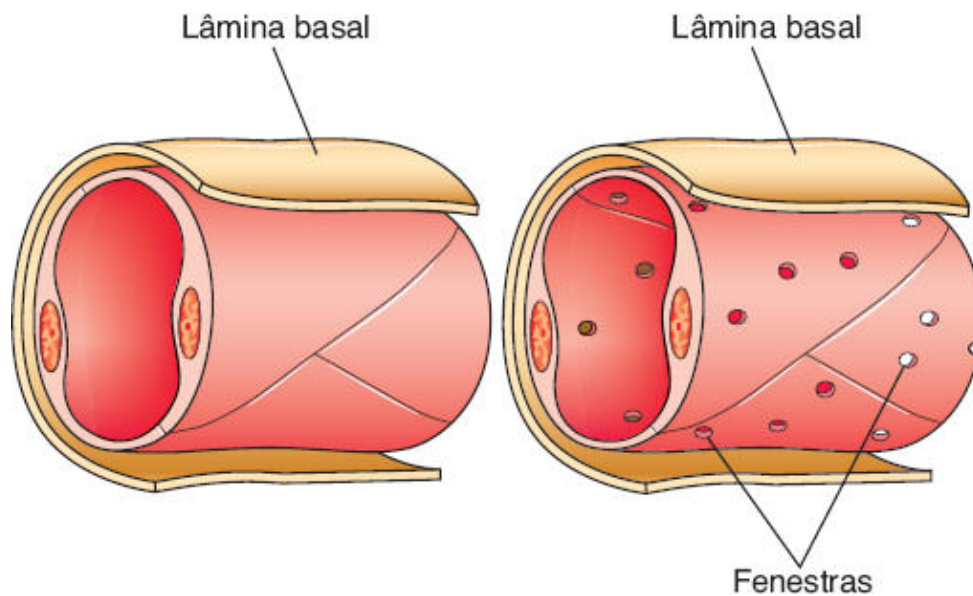



FIGURA 11.13 Representação tridimensional da estrutura de um vaso capilar contínuo (*esquerda*) e um vaso capilar com fenestras em sua parede (*direita*). O corte transversal mostra que, neste exemplo, a parede capilar é formada por duas células endoteliais. Note a lâmina basal envolvendo as células endoteliais.

As zônulas de oclusão desempenham importante papel na fisiologia do sistema circulatório. Essas junções apresentam permeabilidade variável a macromoléculas, de acordo com o tipo de

vaso sanguíneo considerado, e desempenham um papel fisiológico significativo tanto em condições normais como patológicas.

Em vários locais ao longo dos capilares e de vênulas pós-capilares ou pericíticas, células de origem mesenquimal, dotadas de longos processos citoplasmáticos, envolvem porções de células endoteliais. Essas células são chamadas de pericitos ou células $CD146^{+}CD34^{-}CD45$ (ver Figura 11.6 B). Os pericitos são envoltos por uma lâmina basal própria, a qual, por sua vez, pode fundir-se com a lâmina basal das células endoteliais. Após a ocorrência de lesões no tecido, os pericitos diferenciam-se para formar novos vasos sanguíneos e novas células do tecido conjuntivo, participando, desse modo, do processo de reparação dos tecidos. Os pericitos representam uma população de células-tronco mesenquimatosas indiferenciadas, as quais vêm sendo muito usadas em várias aplicações da área da engenharia de tecidos. A existência de miosina, actina e tropomiosina nos pericitos sugere fortemente que essas células também tenham uma função contrátil.

Os capilares sanguíneos podem ser reunidos em quatro grupos, dependendo da continuidade da camada endotelial e de sua lâmina basal: o capilar contínuo ou somático, o capilar fenestrado ou visceral, o capilar fenestrado e destituído de diafragma e o capilar sinusoide.

O capilar contínuo, ou somático (ver Figuras 11.13 e 11.15), é caracterizado pela ausência de fenestras em sua parede. Esse tipo de vaso capilar é encontrado em todos os tipos de tecido muscular, em tecidos conjuntivos, glândulas exócrinas e tecido nervoso. Em algumas regiões, mas não no sistema nervoso, há numerosas vesículas de pinocitose em ambas as superfícies, apical e basolateral, das células endoteliais. Vesículas de pinocitose também ocorrem como vesículas isoladas no citoplasma dessas

células e são responsáveis pelo transporte de macromoléculas em ambas as direções, apical e basolateral, das células endoteliais.

O capilar fenestrado, ou visceral, é caracterizado por grandes orifícios ou fenestras nas paredes das células endoteliais, os quais são obstruídos por um diafragma. Este é mais delgado do que a membrana plasmática da própria célula (Figura 11.16) e não tem a estrutura trilaminar típica de uma unidade de membrana. A lâmina basal dos vasos capilares fenestrados é contínua.

Os capilares fenestrados são encontrados em tecidos nos quais acontece intercâmbio rápido de substâncias entre os tecidos e o sangue, como o rim, o intestino e as glândulas endócrinas. Macromoléculas injetadas experimentalmente na circulação sanguínea podem cruzar a parede capilar por essas fenestras e entrar nos espaços intersticiais.

O terceiro tipo de vaso capilar é o fenestrado e destituído de diafragma, característico do glomérulo renal (ver Figura 11.13). Nesse tipo de capilar, na altura das fenestras, o sangue está separado dos tecidos apenas por uma lâmina basal muito espessa e contínua (ver Capítulo 19).

O quarto tipo, o capilar sinusoide, tem as seguintes características:

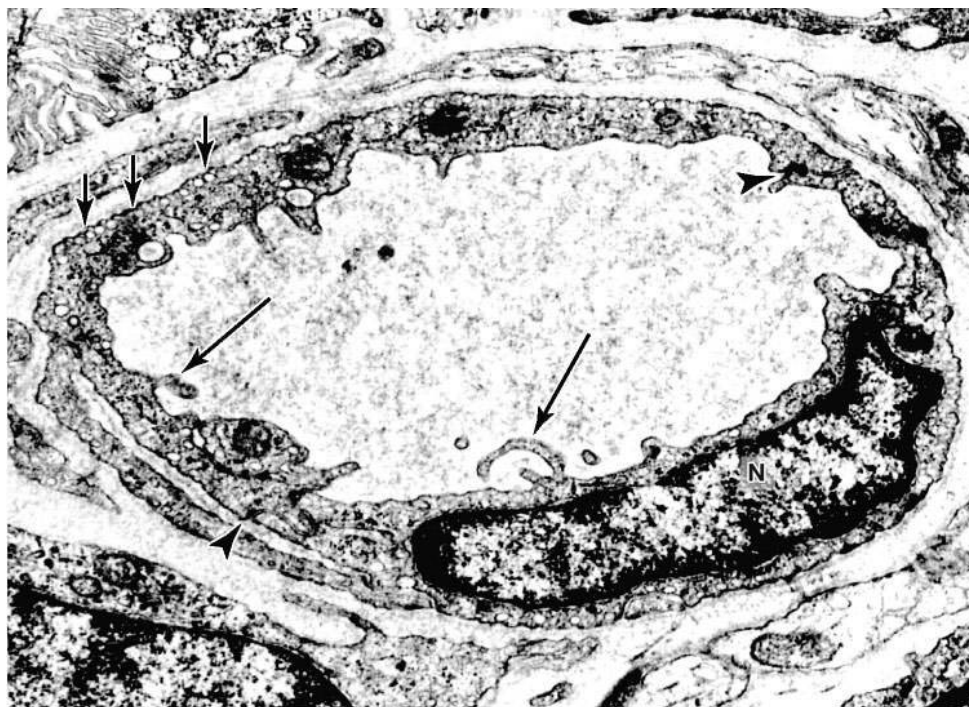



FIGURA 11.14 Micrografia eletrônica do corte transversal de um capilar contínuo. Note o núcleo (N) e as junções entre células adjacentes (*pontas de seta*). Numerosas vesículas de pinocitose são evidentes (*setas curtas*). As *setas longas* mostram dobras do citoplasma de células endoteliais. (Médio aumento.)

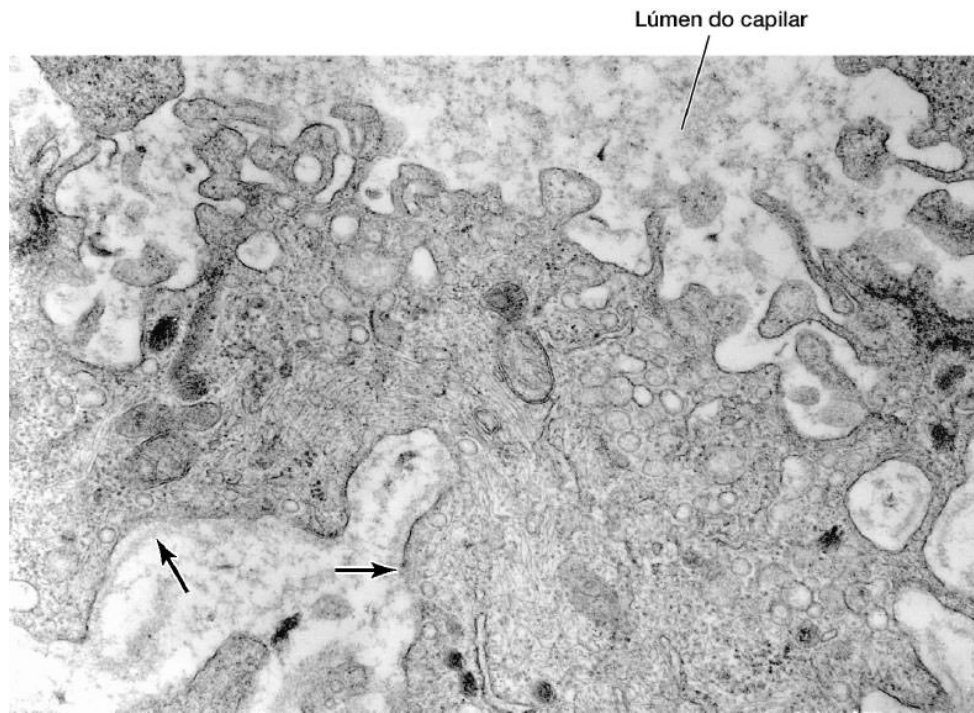



FIGURA 11.15 Micrografia eletrônica do corte de um capilar contínuo. Note a aparência enrugada de sua superfície interna, as vesículas de pinocitose grandes e pequenas e os numerosos microfilamentos no citoplasma. As *setas* apontam a lâmina basal. (Médio aumento.)

FIGURA 11.16 Capilar fenestrado de rim. As *setas* indicam as fenestras fechadas por diafragmas. Nesta célula podem ser observados o complexo de Golgi (G), o núcleo (N) e o centríolo (C). Note a lâmina basal contínua na superfície exterior da célula endotelial (*setas duplas*). (Médio aumento. Cortesia de J. Rhodin.)

- Caminho tortuoso e diâmetro bem maior que o dos demais capilares (30 a 40 μm), o que reduz a velocidade da circulação do sangue
- Suas células endoteliais formam uma camada descontínua e são separadas umas das outras por espaços amplos
- O citoplasma das células endoteliais exibe fenestrações múltiplas, as quais são desprovidas de diafragmas, e a lâmina basal é descontínua. Nesse tipo de capilar, macrófagos são encontrados entre as células endoteliais.

Os vasos capilares sinusoides são encontrados principalmente no fígado e em órgãos hemocitopoéticos (formadores das células do sangue), como a medula óssea e o baço. A estrutura da parede desses vasos facilita muito o intercâmbio entre o sangue e os tecidos.

Os vasos capilares anastomosam-se livremente, formando uma rede ampla que interconecta pequenas artérias (arteríolas) com pequenas veias (vênula pós-capilar) (ver Figura 11.12). As arteríolas ramificam-se em vasos pequenos envoltos por uma camada descontínua de músculo liso, as metarteríolas (ver Figura 11.12), as quais terminam por formar os capilares. A contração do músculo liso das metarteríolas ajuda a regular a circulação capilar em situações em que não seja necessário que o fluxo sanguíneo ocorra através de toda a rede capilar.

Em alguns tecidos, existem anastomoses arteriovenosas (ver Figura 11.12), possibilitando que arteríolas se esvaziem diretamente em vênulas. Esse é um mecanismo adicional que contribui para regular a circulação nos capilares. Essas interconexões são abundantes no músculo esquelético e na pele das mãos e dos pés. Quando vasos de uma anastomose arteriovenosa se contraem, todo o sangue é forçado a atravessar a rede capilar. Quando eles relaxam, um pouco de sangue flui diretamente para uma veia, em vez de circular nos vasos capilares.

A circulação capilar é controlada por excitação neural e hormonal, e a riqueza de vasos da rede capilar é relacionada com a atividade metabólica dos tecidos. Tecidos que têm taxas metabólicas altas, como rim, fígado e músculos cardíaco e esquelético, contêm uma rede capilar abundante; o oposto é verdade para tecidos com baixas taxas metabólicas, como o músculo liso e o tecido conjuntivo denso.

PARA SABER MAIS

Outras funções dos capilares

Os vasos capilares são frequentemente chamados de vasos de troca, uma vez que é nesses locais que são transferidos oxigênio, gás carbônico, substratos e metabólitos do sangue para os tecidos e dos tecidos para o sangue. Os mecanismos responsáveis pelo intercâmbio de materiais entre o sangue e os tecidos dependem do tipo de molécula a ser transportada e também das características estruturais e do arranjo das células endoteliais encontradas em cada tipo de capilar.

Pequenas moléculas hidrofóbicas e moléculas hidrofílicas, como, por exemplo, oxigênio, gás carbônico e glicose, podem difundir-se ou ser transportadas ativamente pela membrana plasmática das células endoteliais dos capilares. Essas substâncias são então transportadas por difusão através do citoplasma das células endoteliais para a sua superfície oposta, onde são descarregadas no espaço extracelular. Água e algumas outras moléculas hidrofílicas, menores do que 1,5 nm em diâmetro e abaixo de 10 kDa de peso molecular, podem cruzar a parede capilar, difundindo-se através das junções intercelulares (via paracelular). Os poros dos vasos capilares fenestrados, os espaços entre células endoteliais dos vasos capilares sinusoides e as vesículas de pinocitose são outras vias para a passagem de grandes moléculas.

O diâmetro total do conjunto de vasos capilares é aproximadamente 800 vezes maior do que o da aorta. Isso faz com que a velocidade média do sangue na aorta seja de 320 mm/s,

enquanto nos vasos capilares é de aproximadamente 0,3 mm/s. O fluxo sanguíneo nesses vasos é lento. O fluxo lento de sangue e a delgada parede dos capilares tornam esses vasos um local favorável para trocas entre o sangue e os tecidos.

► Vênulas pós-capilares

A transição dos capilares para vênulas ocorre gradualmente. As que se seguem imediatamente aos capilares (vênulas pós-capilares ou pericíticas) têm diâmetro de 0,1 a 0,5 mm e extensão de 0,5 a 70 mm. A parede dessas vênulas é formada apenas por uma camada de células endoteliais (ver Figura 11.10), em volta das quais se situam células pericíticas contráteis. As junções entre as células endoteliais são as mais frouxas de todo o sistema vascular.

Essas vênulas pericíticas têm várias características funcionais e morfológicas em comum com os capilares; por exemplo, participam em processos inflamatórios e trocas de moléculas entre o sangue e os tecidos. Mediadores da inflamação, como a histamina produzida pelos mastócitos do tecido conjuntivo, alteram a permeabilidade vascular de vênulas pós-capilares, facilitando a passagem de células da defesa do sangue para os tecidos.

A maioria das vênulas, entretanto, é do tipo muscular, contendo pelo menos algumas células musculares lisas na sua parede. As vênulas também podem influenciar o fluxo de sangue nas arteríolas por meio da produção e secreção de substâncias vasoativas difusíveis.

HISTOLOGIA APLICADA

As junções entre células endoteliais de vênulas são as mais permeáveis do sistema circulatório sanguíneo. Nesses locais, durante a resposta inflamatória, há perda de líquido do plasma sanguíneo para os tecidos, levando ao acúmulo de líquido denominado edema.

► Veias

Das vênulas, o sangue é coletado em veias de maior calibre, arbitrariamente classificadas como veias pequenas, médias e grandes. A maioria das veias é de pequeno ou médio calibre, com diâmetro entre 1 e 9 mm (ver Figura 11.8), e contém pelo menos algumas células musculares em suas paredes. A íntima apresenta normalmente uma camada subendotelial fina composta por tecido conjuntivo, que pode estar muitas vezes ausente. A túnica média consiste em pacotes de pequenas células musculares lisas entremeadas com fibras reticulares e uma rede delicada de fibras reticulares. Nas veias, a túnica adventícia é a mais espessa e bem desenvolvida das túnicas (Figura 11.17).

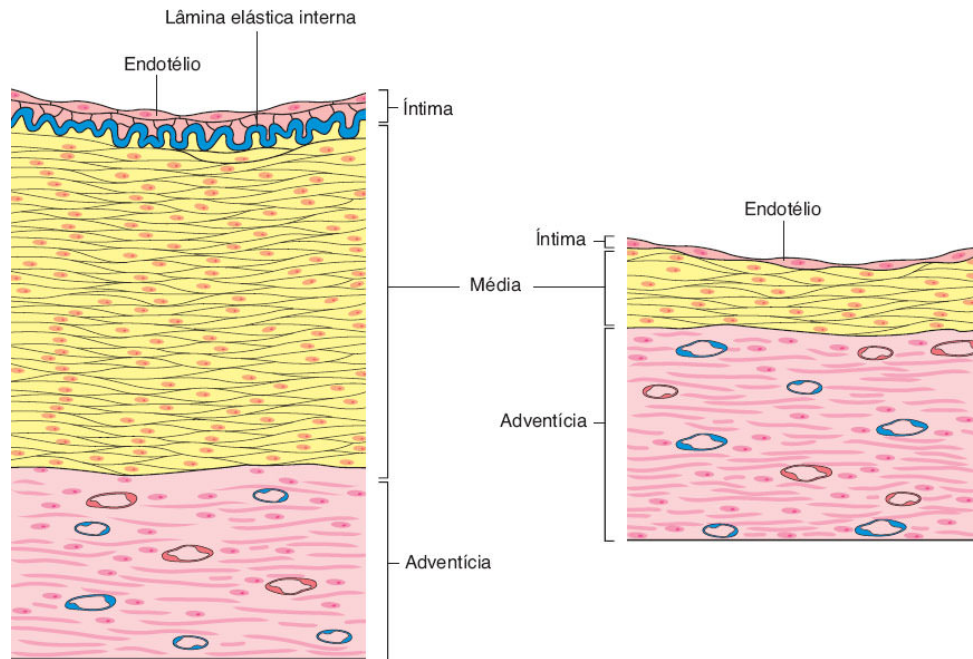



FIGURA 11.17 O diagrama compara a estrutura de uma artéria muscular (*esquerda*) e sua veia acompanhante (*direita*). Note que a túnica íntima e a túnica média são muito desenvolvidas na artéria, mas não na veia.

Os grandes troncos venosos, perto do coração, são veias de grande calibre. As grandes veias têm uma túnica íntima bem desenvolvida, mas a média é muito fina, com poucas camadas de células musculares lisas e abundante tecido conjuntivo. Frequentemente, a adventícia contém feixes longitudinais de músculo liso e fibras colágenas. Essas veias, particularmente as maiores, contêm válvulas no seu interior (Figura 11.18), que consistem em dobras da túnica íntima em forma de meia-lua, que se projetam para o interior do lúmen do vaso. As válvulas são compostas de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e são revestidas em ambos os lados por endotélio. Elas são especialmente numerosas em veias dos membros inferiores e,

juntamente com a contração do músculo esquelético que circunda as veias, direcionam o sangue venoso de volta para o coração.

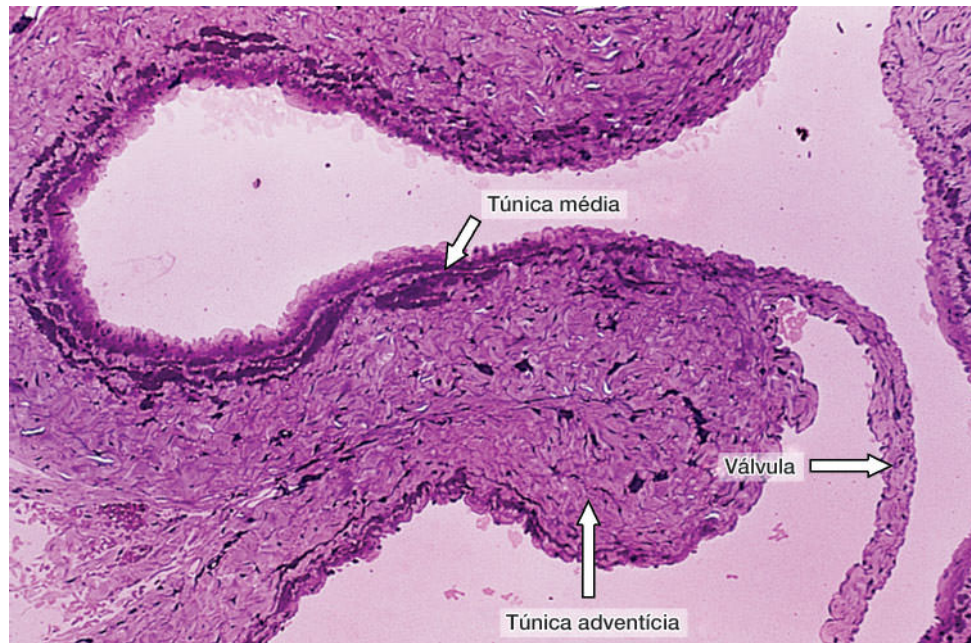



FIGURA 11.18 O corte mostra parte de uma grande veia. Note que há uma válvula. (Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

CORAÇÃO

O coração é um órgão muscular que se contrai ritmicamente enquanto bombeia o sangue pelo sistema circulatório. Também é responsável pela produção de um hormônio chamado de fator natriurético atrial. Suas paredes são constituídas de três túnicas: a interna, ou endocárdio; a média, ou miocárdio; e a externa, ou pericárdio. A região central fibrosa do coração, comumente chamada de esqueleto fibroso, serve de ponto de apoio para as válvulas, além de ser também o local de origem e inserção das células musculares cardíacas.

O endocárdio é o homólogo da íntima dos vasos sanguíneos e é constituído por endotélio, que repousa sobre uma camada subendotelial delgada de tecido conjuntivo frouxo que contém fibras elásticas e colágenas, bem como algumas células musculares lisas. Conectando o miocárdio à camada subendotelial, existe uma camada de tecido conjuntivo (frequentemente chamada de camada subendocardial) que contém veias, nervos e ramos do sistema de condução do impulso do coração (células de Purkinje).

O miocárdio é a mais espessa das túnicas do coração e consiste em células musculares cardíacas (ver Capítulo 10, *Tecido Muscular*) organizadas em camadas que envolvem as câmaras do coração como uma espiral complexa. Grande parte dessas camadas se insere no esqueleto cardíaco fibroso. O arranjo dessas células musculares é extremamente variado, de modo que, mesmo em um corte histológico de uma área pequena, são vistas células orientadas em muitas direções.

O coração está coberto externamente por um epitélio pavimentoso simples (mesotélio), o qual se apoia em uma fina camada de tecido conjuntivo, que constitui o epicárdio. A camada subepicardial de tecido conjuntivo frouxo contém veias, nervos e gânglios nervosos. O tecido adiposo que geralmente envolve o coração se acumula nessa camada. O epicárdio corresponde ao folheto visceral do pericárdio, membrana serosa que envolve o coração. Entre o folheto visceral (epicárdio) e o folheto parietal, existe uma quantidade pequena de líquido que facilita os movimentos do coração.

O esqueleto cardíaco é composto de tecido conjuntivo denso. Seus principais componentes são o septo membranoso, o trígono fibroso e o ânulo fibroso. Essas estruturas são formadas por um tecido conjuntivo denso, com fibras de colágeno grossas orientadas

em várias direções. Nódulos de cartilagem fibrosa são encontrados em determinadas regiões desse esqueleto fibroso.

As válvulas cardíacas consistem em um arcabouço central de tecido conjuntivo denso (contendo colágeno e fibras elásticas), revestido em ambos os lados por uma camada de endotélio. As bases das válvulas são presas aos anéis fibrosos do esqueleto cardíaco.

► Sistema gerador e condutor do impulso do coração

O coração apresenta um sistema próprio para gerar um estímulo rítmico, que é espalhado por todo o miocárdio. Esse sistema (Figuras 11.19 e 11.20) é constituído por dois nodos localizados no átrio, o nodo sinoatrial e o nodo atrioventricular, e pelo feixe atrioventricular, que se origina do nodo do mesmo nome e se ramifica para ambos os ventrículos. As células do sistema gerador e condutor do impulso do coração estão funcionalmente conectadas por junções do tipo comunicante. O nodo sinoatrial é uma massa de células musculares cardíacas especializadas, fusiformes e menores do que as células musculares do átrio, e apresentam menor quantidade de miofibrilas. O nodo atrioventricular é semelhante ao nodo sinoatrial; suas células, porém, ramificam-se e emitem projeções citoplasmáticas em várias direções, formando uma rede.

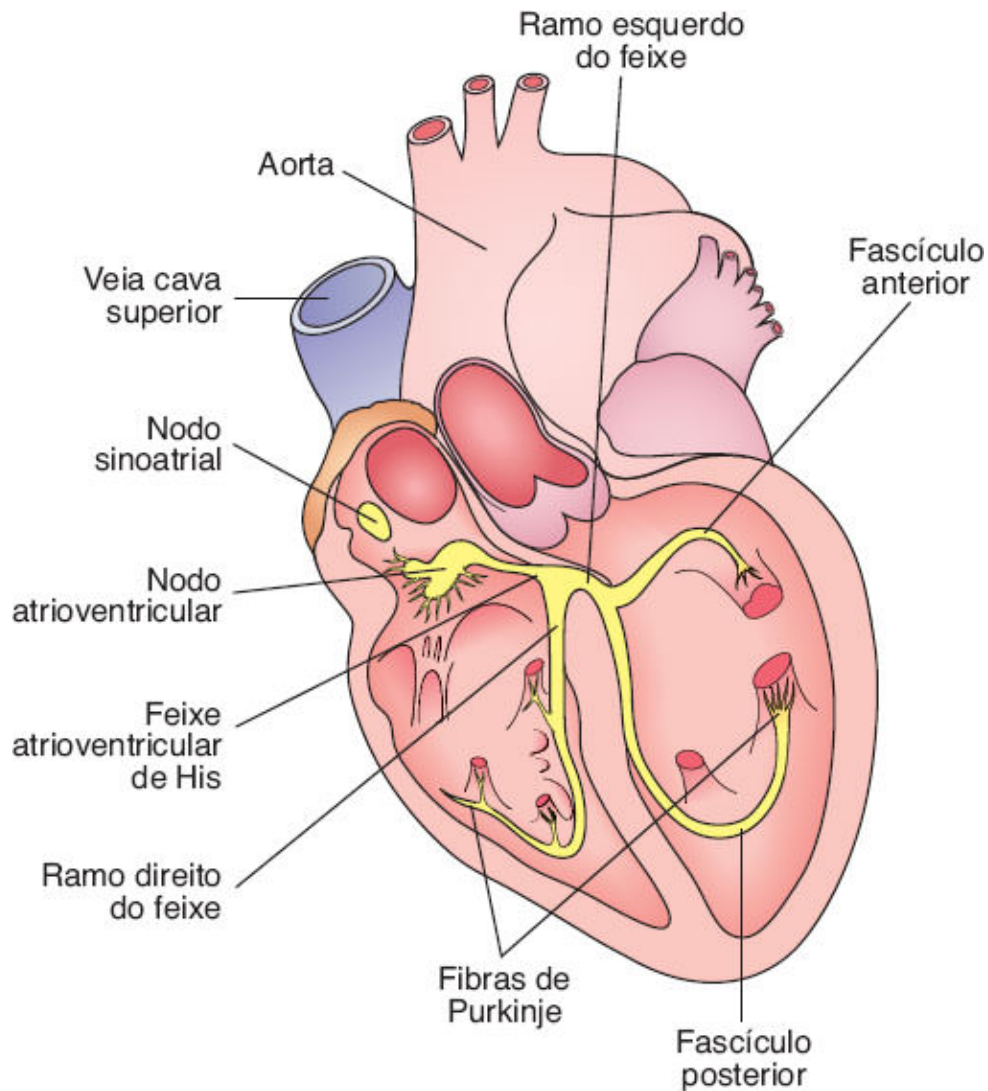



FIGURA 11.19 Diagrama do coração mostrando o sistema gerador de impulso e o sistema condutor.

O feixe atrioventricular é formado por células semelhantes às do nodo. Contudo, mais distalmente, essas células tornam-se maiores e adquirem uma forma característica. São chamadas de fibras de Purkinje e contêm um ou dois núcleos centrais e citoplasma rico em mitocôndrias e glicogênio. As miofibrilas são escassas e restritas à periferia do citoplasma (ver Figura 11.20). Após certo trajeto no

tecido subendocárdico, os ramos do feixe atrioventricular subdividem-se e penetram na espessura do ventrículo, tornando-se intramiocárdicos. Esse arranjo é importante porque torna possível que o estímulo penetre as camadas mais internas da musculatura do ventrículo.

PARA SABER MAIS

Sistema condutor do impulso do coração

Tanto os ramos do simpático quanto do parassimpático (divisões do sistema nervoso autônomo) contribuem para a inervação do coração e formam um plexo extenso na base deste. Células nervosas ganglionares e fibras nervosas são encontradas nas regiões próximas aos nodos sinoatrial e atrioventricular. Embora esses nervos não afetem a geração do batimento cardíaco, processo atribuído ao nodo sinoatrial (marca-passo), eles afetam o ritmo do coração durante várias situações (exercício, condições fisiológicas, emoções). A estimulação do parassimpático (nervo vago) diminui os batimentos cardíacos, enquanto a estimulação do simpático tem efeito contrário.

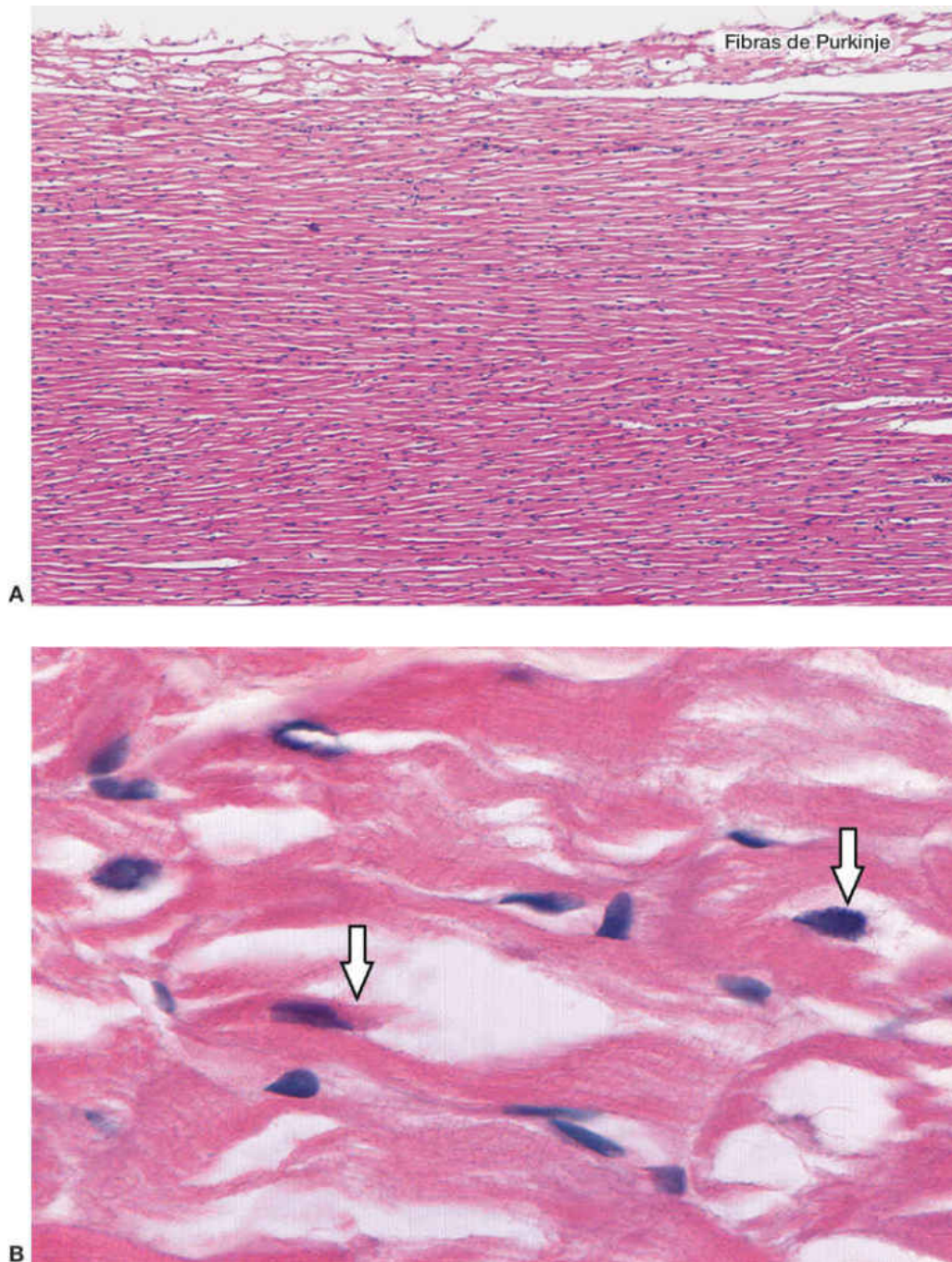



FIGURA 11.20 **A.** Fibras de Purkinje do sistema de condução do impulso. **B.** Detalhes das fibras de Purkinje, as quais são caracterizadas pelo reduzido número de miofibrilas, localizadas preferencialmente na periferia da célula. A área mais clara em volta do núcleo (*setas*) das células condutoras é consequência do acúmulo de glicogênio naquele local, o qual não é preservado neste tipo de preparação. (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Grande aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Entre as fibras musculares do miocárdio existem numerosas terminações nervosas livres e aferentes (levam impulsos para o sistema nervoso central), as quais são relacionadas com a sensibilidade à dor. A obstrução parcial das artérias coronárias causa um suprimento deficiente de oxigênio para o miocárdio e consequente dor (angina do tórax). Essa mesma inervação sensorial é estimulada durante o infarto do miocárdio (ataque cardíaco isquêmico). Nesses casos, a dor é muito intensa, porque as fibras musculares morrem como consequência dos baixos níveis de oxigênio.

SISTEMA VASCULAR LINFÁTICO

Além dos vasos sanguíneos, o corpo humano tem um sistema de canais de paredes finas revestidas por endotélio, que coleta o líquido dos espaços intersticiais e o retorna para o sangue. Esse líquido é denominado linfa e, diferentemente do sangue, circula somente na direção do coração. Os capilares linfáticos originam-se como vasos finos e sem aberturas terminais (fundo de saco), que consistem apenas em uma camada de endotélio e uma lâmina basal incompleta (ver Figuras 11.1, 11.21 e 11.22). Capilares linfáticos são mantidos abertos por meio de numerosas microfibrilas elásticas, as quais também se ancoram firmemente ao tecido conjuntivo que os envolve (ver Figura 11.21). Os finos vasos linfáticos convergem gradualmente e terminam em dois grandes troncos – o ducto torácico e o ducto linfático direito –, que desembocam na junção da veia jugular interna esquerda com a

veia subclávia esquerda, na confluência da veia subclávia direita e da veia jugular direita interna. Ao longo de seu trajeto, os vasos linfáticos atravessam os linfonodos, cujas características morfológicas e funções são discutidas no Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*. Vasos linfáticos são encontrados na maioria dos órgãos, com raras exceções, tais como o sistema nervoso central e a medula óssea.

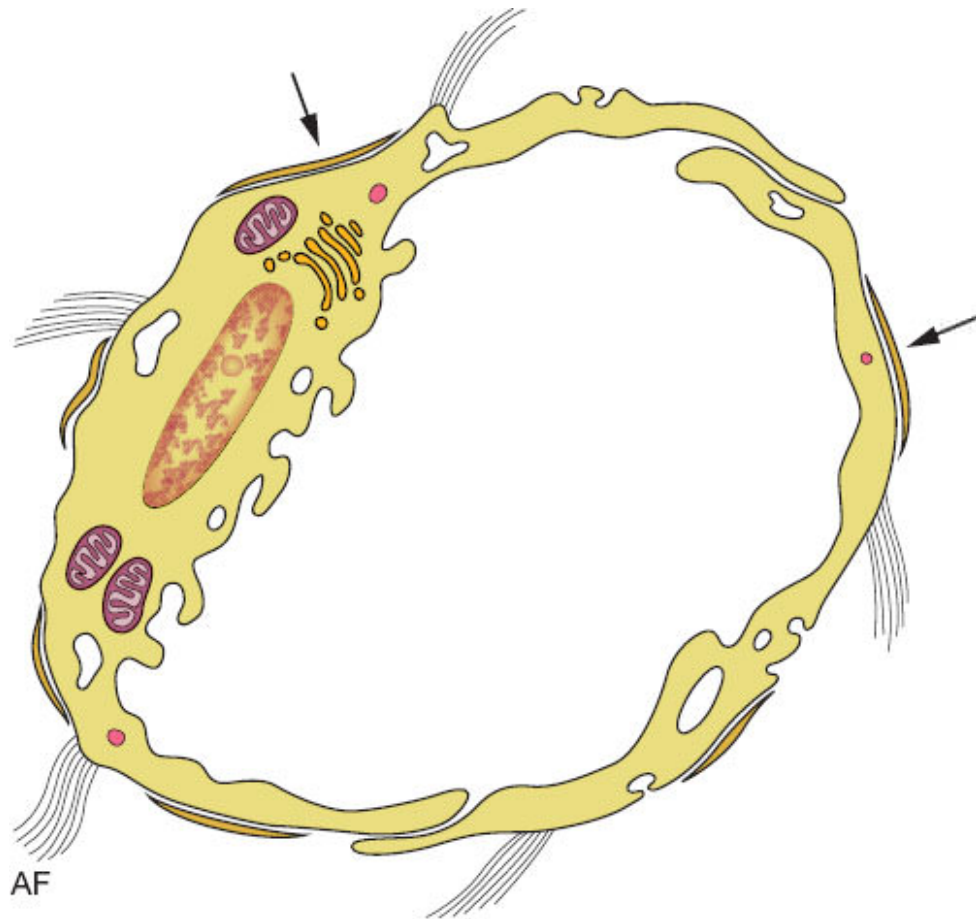



FIGURA 11.21 Estrutura de um capilar linfático como visto ao microscópio eletrônico. Note a sobreposição das bordas livres das células endoteliais, a lâmina basal descontínua (*setas*) e a trama de fibrilas colágenas de ancoragem (AF). (Cortesia de J. James.)

Os vasos linfáticos têm uma estrutura semelhante à das veias, a não ser pelas paredes mais finas e por não apresentarem uma separação clara entre as túnicas (íntima, média, adventícia). Eles também apresentam maior número de válvulas no seu interior (ver Figura 11.22). Nas porções entre as válvulas, os vasos linfáticos apresentam-se dilatados e exibem um aspecto nodular ou “em colar de contas”.

PARA SABER MAIS

Estrutura e função dos vasos linfáticos

A estrutura dos grandes ductos linfáticos (ducto torácico e ducto linfático direito) é semelhante à das veias, exibindo uma camada média reforçada por músculo liso. Esses feixes musculares se organizam nas direções longitudinal e circular, com predominância de fibras longitudinais. A adventícia é relativamente pouco desenvolvida. Como as artérias e as veias, os ductos linfáticos de grande porte também contêm *vasa vasorum* e uma rica rede neural.

A função do sistema linfático é retornar ao sangue o líquido dos espaços intersticiais. Ao entrar nos vasos capilares linfáticos, esse líquido contribui para a formação da parte líquida da linfa. Contribui ainda para a circulação de linfócitos e outros fatores imunológicos que penetram os vasos linfáticos quando eles atravessam os órgãos linfoides.

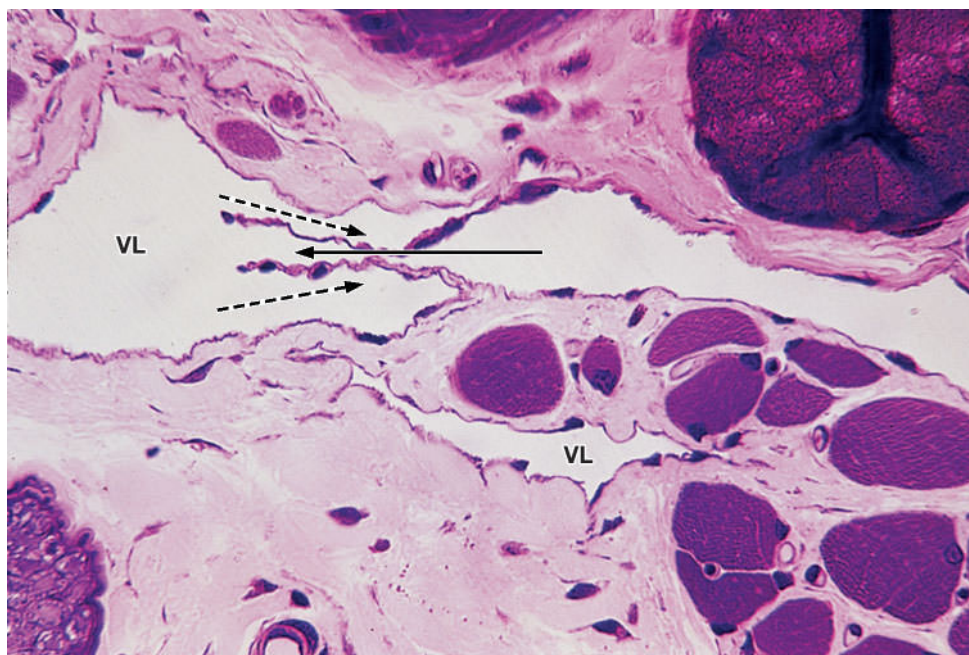



FIGURA 11.22 Dois vasos linfáticos (VL) pequenos. O vaso no topo está cortado longitudinalmente e mostra uma válvula, a estrutura responsável pelo fluxo unidirecional da linfa. A *seta contínua* mostra a direção do fluxo da linfa, e as *setas tracejadas* mostram como as válvulas evitam refluxo de linfa. Note a parede muito delgada deste vaso. (Pararrosanilina-azul de toluidina. Médio aumento.)

Como nas veias, a circulação linfática é ajudada pela ação de forças externas sobre as suas paredes (p. ex., contração dos músculos esqueléticos circunjacentes). Essas forças, que agem intermitentemente, associadas à grande quantidade de válvulas, impulsionam a linfa em um fluxo unidirecional. A contração rítmica da musculatura lisa da parede das veias linfáticas maiores ajuda a impulsionar a linfa na direção do coração.

BIBLIOGRAFIA

Boegehold MA. Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. Am J Physiol. 1996; 271:H387-95.

Cantin M, Gutkowska J, Thibault G et al. Immunocytochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. Histochemistry. 1984; 80(2):113-27.

Cliff WJ. Blood vessels. Cambridge: Cambridge University Press; 1976.

Cowdry EV. Textbook of histology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1944.

James AW, Hindle P, Murray IR et al. Pericytes for the treatment of orthopedic conditions. Pharmacol Ther. 2016. pii: S0163-7258(16)30145-0.

Johnson PC (Ed.). Peripheral circulation. New York: Wiley; 1978.

Joyce NC, Haire MF, Palade GE. Contractile proteins in pericytes. II. Immunocytochemical evidence for the presence of two isomyosins in graded concentrations. J Cell Biol. 1985; 100(5):1387-95.

Krstić RV. Illustrated encyclopedia of human histology. New York: Springer-Verlag; 1984.

Leak LV. Normal anatomy of the lymphatic vascular system. In: Meesen H (Ed.). Handbuch der Allgemeine Pathologie. Berlin: Springer-Verlag; 1972.

Li X, Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. Int J Biochem Cell Biol. 33(4):421-6.

Masuda H, Kalka C, Asahara T. Endothelial progenitor cells for regeneration. Hum Cell. 2000; 13(4):153-60.

Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. In: Bohr DF, Somlyo AP, Sparks HV Jr. (Eds.). Handbook of physiology. Bethesda: American Physiological Society; 1980.

Simionescu N. Cellular aspects of transcapillary exchange. Physiol Rev. 1983; 63(4):1536-79.

Trost A, Lange S, Schroedl F et al. Brain and retinal pericytes: origin, function and role. Front Cell Neurosci. 2016; 10:20.

Questões múltipla escolha

1) Quais afirmações sobre o sistema circulatório estão corretas?

a) O sistema vascular sanguíneo e o sistema linfático não são interligados

b) O sistema vascular sanguíneo é composto sequencialmente pelas seguintes estruturas: coração, artérias, veias e capilares

c) O sistema vascular sanguíneo é fechado, uma vez que o sangue bombeado pelo coração percorre artérias, capilares e veias, e retorna ao coração

d) O sistema vascular sanguíneo pode ser dividido em macrocirculação e microcirculação

e) Dentre os componentes da microcirculação, os capilares são os únicos vasos sanguíneos que não fazem trocas com os tecidos adjacentes

2) Quais alternativas estão incorretas?

a) Os capilares sanguíneos são compostos por uma camada de células endoteliais que se prendem umas às outras por junções de oclusão e se apoiam sobre uma lâmina basal

b) A continuidade da camada endotelial e da lâmina basal determinam o tipo de capilar

c) Existem três grandes grupos de capilares: contínuos, fenestrados e sinusoides

d) Nos três tipos de capilares, a camada endotelial é sempre contínua, enquanto a lâmina basal pode ser interrompida

e) Os capilares sinusoides são importantes nos tecidos onde o contato entre o sangue e o tecido é mínimo

3) Quais alternativas são complementares em relação à estrutura geral dos vasos sanguíneos?

a) A camada mais interna é denominada túnica íntima

b) A túnica íntima é formada pelo endotélio que está apoiado sobre uma camada subendotelial de tecido conjuntivo

c) Abaixo da túnica íntima encontram-se subsequencialmente as túnicas adventícia e média

d) A túnica média está abaixo da túnica íntima e é formada por células musculares lisas, fibras reticulares, proteoglicanos e glicoproteínas

e) A túnica adventícia é a mais externa e formada por tecido conjuntivo

4) Assinale a alternativa correta:

a) A microcirculação é constituída por arteríolas, metarteríolas, capilares e vênulas

b) As metarteríolas representam ramificações das arteríolas, e ainda apresentam na túnica média uma camada contínua células musculares lisas

c) As anastomoses arteriovenosas regulam o fluxo sanguíneo pelo leito capilar, porque sempre interrompem a circulação

d) As células endoteliais dos capilares têm função exclusiva de manter a troca entre o sangue e os tecidos

5) Quais alternativas são incorretas?

a) Do coração aos capilares, o sangue circula por artérias elásticas, musculares, arteríolas e metarteríolas

b) Nas artérias a lâmina elástica interna e a externa formam respectivamente, os limites entre a túnica íntima e média, e túnica média e adventícia

c) Nas artérias elásticas as lâminas elásticas não são facilmente observáveis, porque confundem-se com a túnica média

d) Nas artérias musculares a túnica média é formada por células musculares lisas, que se confundem com as lâminas elásticas interna e externa

e) A túnica média nunca é alterada por placas gordurosas que se formam sobre a túnica íntima

6) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) A porção venosa do sistema circulatório é formada por veias de pequeno e médio calibre, uma vez que o sangue sai dos capilares diretamente para esses vasos

b) A porção venosa do sistema circulatório é formada por vênulas e veias de pequeno e médio calibre, uma vez que o sangue sai dos capilares diretamente para esses vasos

c) As vênulas pós-capilares também podem participar das trocas e dos processos inflamatórios, porque a túnica íntima é tão delgada quanto nos capilares

d) Na parede de uma veia a túnica média é normalmente a mais desenvolvida, porque esses vasos dependem de um bombeamento constante para que o sangue retorne ao coração

e) Nos membros inferiores o sangue flui em direção ao coração, porque a túnica íntima de veias de grande calibre se dobra em direção à luz, formando as válvulas

7) Quais as afirmações corretas sobre o coração?

a) É um órgão que apresenta três túnicas: endocárdio, miocárdio, pericárdio

b) O endocárdio está ligado diretamente ao miocárdio, onde estão as fibras condutoras de impulso do coração

c) O miocárdio é constituído por células musculares estriadas cardíacas que se unem umas as outras por complexos juncionais denominados discos intercalares

d) O pericárdio é constituído por um único folheto, constituído por um mesotélio e tecido conjuntivo

e) As fibras condutoras que formam o feixe atrioventricular são ricas em mitocôndrias, glicogênio, e contêm miofibrilas com distribuição uniforme

8) Assinale a alternativa falsa em relação aos vasos linfáticos:

a) O sistema vascular linfático tem função de retirar a linfa dos tecidos e retorná-la ao sistema circulatório

b) A circulação ocorre somente em direção ao coração

c) A parede é constituída por uma camada endotelial apoiada sobre a lâmina basal incompleta, e não há distinção clara entre as túnicas

d) Convergem para dois troncos: ducto torácico e linfático, onde a linfa se mistura ao sangue

e) Diferentemente das veias, não têm válvulas, e dependem exclusivamente da contração muscular

12 CÉLULAS DO SANGUE

INTRODUÇÃO

O sangue está contido em um compartimento fechado, o aparelho circulatório, que o mantém em movimento regular e unidirecional, devido essencialmente às contrações rítmicas do

coração. O volume total de sangue em uma pessoa saudável é de aproximadamente 7% do peso corporal, cerca de 5 ℓ em um indivíduo com 70 kg de peso.

O sangue é formado pelos glóbulos sanguíneos e pelo plasma, parte líquida, na qual os primeiros estão suspensos. Os glóbulos sanguíneos são os eritrócitos ou hemácias, as plaquetas (fragmentos do citoplasma dos megacariócitos da medula óssea) e diversos tipos de leucócitos ou glóbulos brancos.

O sangue coletado por punção venosa, tratado por anticoagulantes (heparina, por exemplo) e em seguida centrifugado separa-se em várias camadas, que refletem sua heterogeneidade (Figura 12.1). O resultado obtido por essa sedimentação, realizada em tubos de vidro de dimensões padronizadas, chama-se hematócrito.

No hematócrito, o plasma corresponde ao sobrenadante translúcido e amarelado. Os glóbulos sedimentam em duas camadas facilmente distinguíveis. A camada inferior (35 a 50% do volume total do sangue) tem cor vermelha e é formada pelos eritrócitos. A camada imediatamente superior (1% do volume de sangue) tem cor acinzentada e contém os leucócitos, que são menos densos do que os eritrócitos. Sobre os leucócitos repousa delgada camada de plaquetas, não distinguível a olho nu.

O hematócrito possibilita estimar o volume de sangue ocupado pelos eritrócitos em relação ao sangue total. Os valores normais são de 35 a 49% na mulher e 40 a 54% no homem.

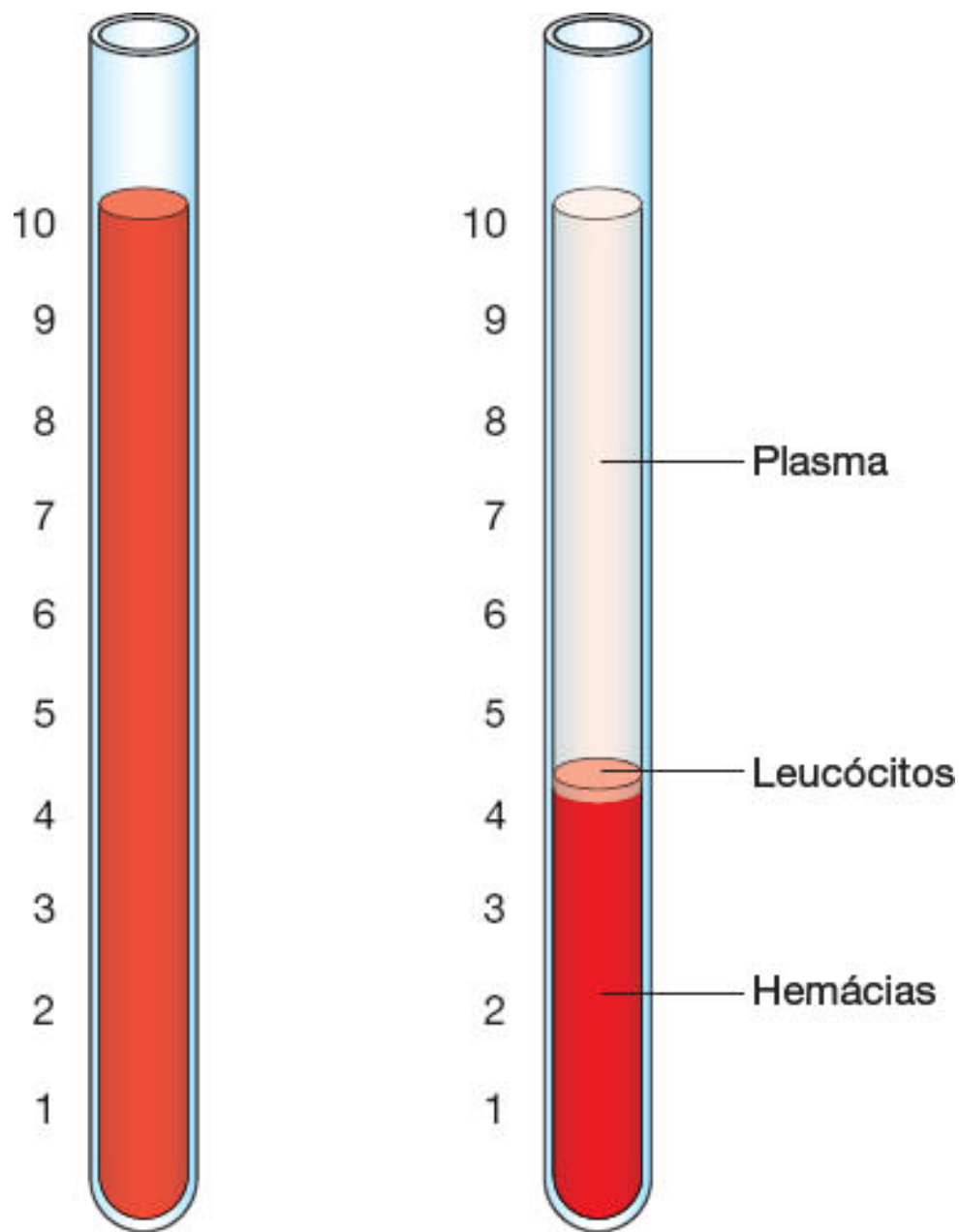



FIGURA 12.1 Dois tubos de hematócrito com sangue: o da esquerda antes e o da direita depois da centrifugação. No tubo da direita (centrifugado), observe que as hemácias constituem 43% do volume sanguíneo. Entre as hemácias sedimentadas e o plasma claro sobrenadante, existe uma fina camada de leucócitos.

O sangue é principalmente um meio de transporte. Por seu intermédio, os leucócitos, células que desempenham várias funções de defesa (Tabela 12.1) e constituem uma das primeiras barreiras contra a infecção, percorrem constantemente o corpo, atravessam por diapedese a parede das vênulas e capilares e concentram-se rapidamente nos tecidos lesionados ou atacados por microrganismos, nos quais desempenham suas funções defensivas. Diapedese é a saída ativa de leucócitos do sistema circulatório, por movimentos ameboides.

O sangue transporta oxigênio (O_2) (Figura 12.2), ligado à hemoglobina dos eritrócitos, e gás carbônico (CO_2), ligado à hemoglobina e a outras proteínas dos eritrócitos, ou dissolvido no plasma. O plasma também transporta nutrientes e metabólitos dos locais de absorção ou síntese, distribuindo-os pelo organismo. Transporta, ainda, escórias do metabolismo que são removidas do sangue pelos órgãos de excreção. Como veículo de distribuição dos hormônios, o sangue possibilita a troca de mensagens químicas entre órgãos distantes. Tem, ainda, papel regulador na distribuição de calor, no equilíbrio acidobásico e no equilíbrio osmótico dos tecidos.

Tabela 12.1

Produtos e funções dos glóbulos do sangue.

Tipo de glóbulo	Principais produtos	Principais funções
Eritrócitos	Hemoglobina	Transporte de O_2 e de CO_2
Leucócitos		
Neutrófilo (célula terminal)	Grânulos específicos e lisossomos (grânulos azurófilos)	Fagocitose de bactérias e fungos

Eosinófilo (célula terminal)	Grânulos específicos, substâncias farmacologicamente ativas	Defesa contra helmintos parasitos; modulação do processo inflamatório Participação em reações alérgicas Ação antiviral
Basófilo (célula terminal)	Grânulos específicos contendo histamina e heparina	Liberação de histamina e outros mediadores da inflamação Participação em reações alérgicas Imunomodulação de linfócitos T
Monócito (não é célula terminal)	Lisossomos (grânulos azurófilos)	Diferenciação em macrófagos teciduais, que fagocitam, matam e digerem protozoários, certas bactérias, vírus e células senescentes Apresentação de antígenos para linfócitos
Linfócito B	Imunoglobulinas	Diferenciação em plasmócitos (células produtoras de anticorpos)
Linfócito T (citotóxicos, supressores e *helper*)	Substâncias que matam células Substâncias que controlam a atividade de outros leucócitos (interleucinas)	Destruição de células infectadas Modulação da atividade de outros leucócitos
Linfócito NK (*natural killer cell*) Não tem as moléculas marcadoras dos linfócitos T e B	Substâncias que matam células Interferona-γ	Destruição de células tumorais e de células infectadas por vírus, sem necessidade de estimulação prévia
Plaquetas	Fatores de coagulação do sangue	Coagulação do sangue

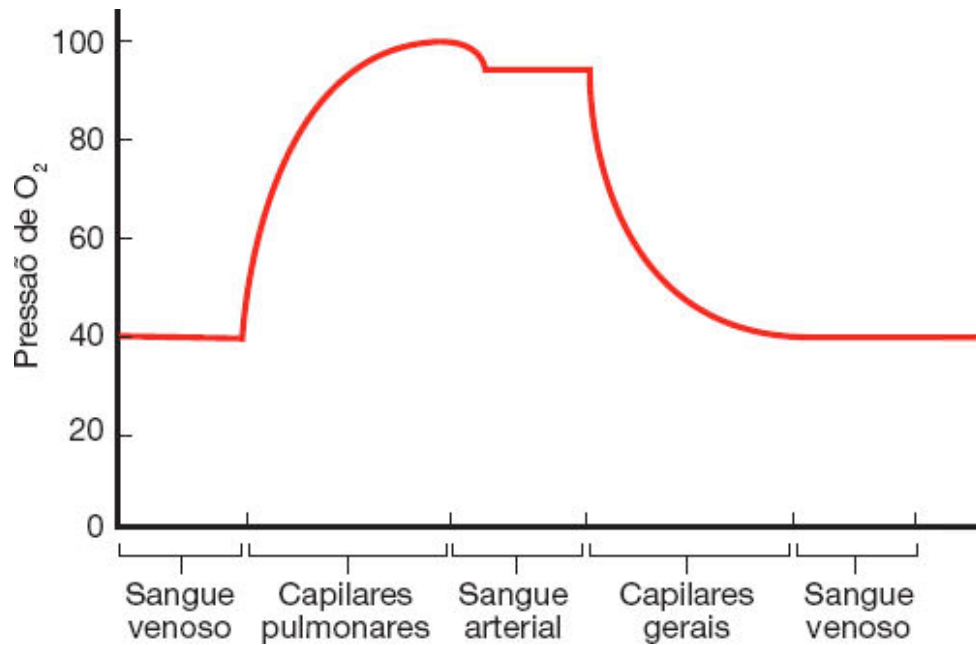



FIGURA 12.2 A curva mostra o grau de oxigenação do sangue em diversos vasos sanguíneos. A quantidade de oxigênio (pressão de O_2) aumenta nos capilares pulmonares, mantém-se alta nas artérias e cai nos capilares gerais do corpo, onde ocorrem as trocas entre o sangue e os tecidos.

COMPOSIÇÃO DO PLASMA

O plasma é uma solução aquosa que contém componentes de pequeno e de elevado peso molecular, que correspondem a 10% do seu volume. As proteínas plasmáticas correspondem a 7%, e os sais inorgânicos, a 0,9%, sendo o restante formado por compostos orgânicos diversos, tais como aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose.

Os componentes de baixo peso molecular do plasma estão em equilíbrio, através das paredes dos capilares e das vênulas, com o líquido intersticial dos tecidos. Por isso, a composição do plasma é um indicador da composição do líquido extracelular.

As principais proteínas do plasma são as albuminas, as alfa, beta e gamaglobulinas, as lipoproteínas e as proteínas que participam da coagulação do sangue, como protrombina e fibrinogênio. As albuminas, que são sintetizadas no fígado e muito abundantes no plasma sanguíneo, desempenham papel fundamental na manutenção da pressão osmótica do sangue. Deficiência em albuminas causa edema generalizado. As gamaglobulinas são anticorpos e, por isso, também são chamadas de imunoglobulinas (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). O sistema de coagulação, além das plaquetas, engloba uma cascata complexa de pelo menos 16 proteínas plasmáticas e algumas enzimas e cofatores enzimáticos envolvidos na formação do coágulo. Além disso, enzimas plasmáticas responsáveis pela destruição posterior do coágulo também são importantes para a restauração funcional dos vasos.

COLORAÇÃO DAS CÉLULAS DO SANGUE

As células do sangue geralmente são estudadas em esfregaços preparados pelo espalhamento de uma gota de sangue sobre uma lâmina, onde as células ficam estiradas e separadas, o que facilita a observação ao microscópio óptico.

Esses esfregaços são corados com misturas especiais, que contêm eosina (corante ácido), azul de metileno (corante básico) e azures (corantes básicos de cor púrpura). São muito utilizadas as misturas de Leishman, Wright e Giemsa, designadas com os nomes dos pesquisadores que as introduziram. Com essas misturas de corantes, as estruturas acidófilas tornam-se de cor rosa; as

basófilas, de cor azul; e as que fixam os azures, ditas azurófilas, de cor púrpura.

ERITRÓCITOS

Os eritrócitos, ou hemácias dos mamíferos, são anucleados e contêm grande quantidade de hemoglobina, uma proteína transportadora de O_2 e CO_2. Em condições normais, esses corpúsculos, ao contrário dos leucócitos, não saem do sistema circulatório, permanecendo sempre no interior dos vasos. Os eritrócitos humanos têm a forma de disco bicôncavo (Figura 12.3). Quando suspensos em soluções isotônicas, têm em média 7,5 μm de diâmetro, com 2,6 μm de espessura próximo à sua borda e 0,8 μm no centro. A forma bicôncava dos eritrócitos normais proporciona grande superfície em relação ao volume, o que facilita as trocas de gases. Os eritrócitos são flexíveis, passando facilmente pelas bifurcações dos capilares mais finos, onde sofrem deformações temporárias, mas não se rompem.

A concentração normal de eritrócitos no sangue é de aproximadamente 4 a 5,4 milhões por microlitro (mm^3), na mulher, e de 4,6 a 6 milhões por microlitro no homem.

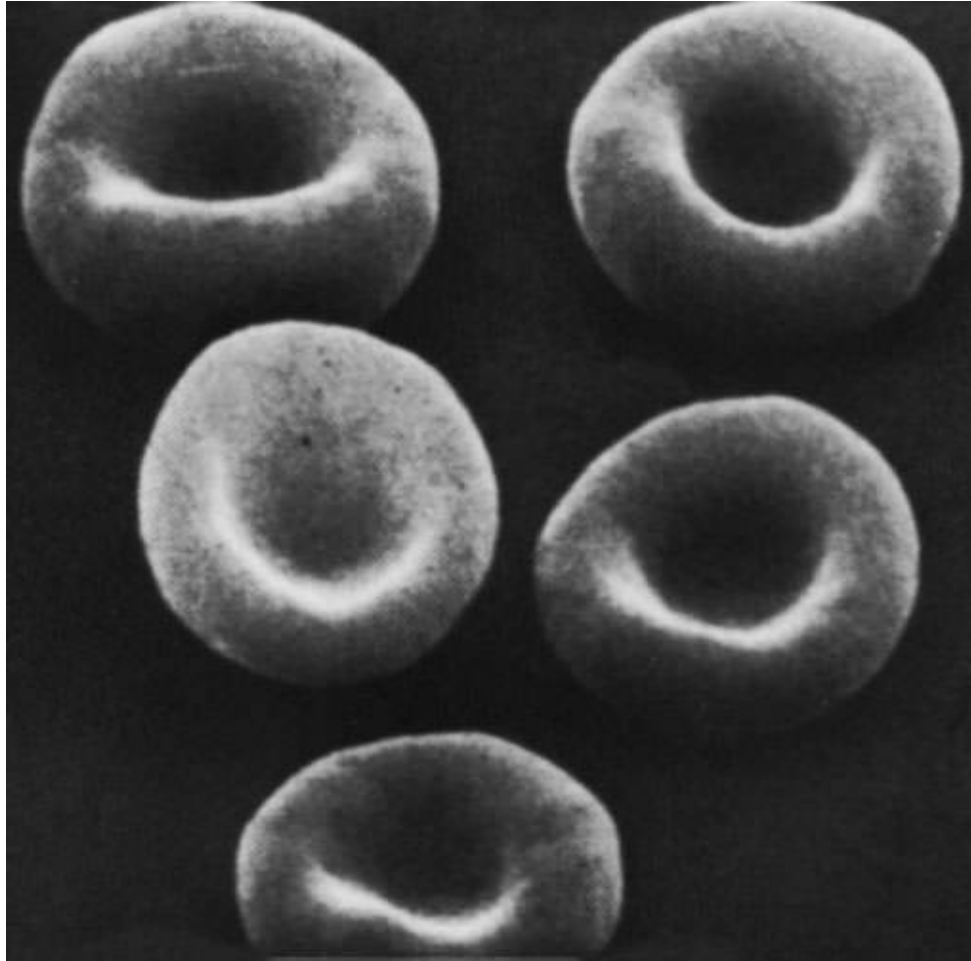



FIGURA 12.3 Micrografia eletrônica de varredura de eritrócitos humanos normais. Note a forma bicôncava desses corpúsculos. (6.500×.)

PARA SABER MAIS

Reticulócitos são eritrócitos imaturos recém-saídos da medula óssea, encontrados no sangue em pequenas quantidades (0,5 a 2,5% do número de hemácias em adultos). O número elevado de reticulócitos sugere uma vida curta dos eritrócitos e consequente resposta da medula óssea produzindo mais células; possíveis causas seriam hemorragia ou hemólise

associada a uma parasitose ou doença autoimune, por exemplo. O número reduzido de reticulócitos sugere produção diminuída de eritrócitos; nesse caso, a morfologia dos eritrócitos no esfregaço sanguíneo é muito importante para o diagnóstico. Eritrócitos normais são uniformes e apresentam 7 a 7,9 μm de diâmetro; células com diâmetro maior do que 9 μm são chamadas de macrócitos, enquanto as menores que 6 μm são denominadas micrócitos. O grande número de eritrócitos com tamanhos variados denomina-se anisocitose, enquanto o aparecimento de formas diferenciadas denomina-se poiquilocitose. O aumento na concentração de eritrócitos chama-se eritrocitose ou policitemia. Pode ser apenas uma adaptação fisiológica, como acontece com as pessoas que vivem em grandes altitudes, onde a tensão de O_2 na atmosfera é baixa. Certo grau de poiquilocitose também é observado nesses indivíduos. A policitemia pode ser associada a doenças com diferentes graus de gravidade. A policitemia acentuada aumenta muito a viscosidade do sangue e pode dificultar a circulação nos capilares. Na policitemia, o hematócrito está elevado, indicando o aumento no volume ocupado pelos eritrócitos.

Por serem ricos em hemoglobina, uma proteína básica, os eritrócitos são acidófilos, corando-se pela eosina.

A forma bicôncava é mantida por proteínas estruturais do citoesqueleto e ligadas à membrana da hemácia, como, por exemplo, espectrina, anquirina, actina, proteína 4.1 e banda 3. Anormalidades ou deficiências dessas proteínas levam à formação de eritrócitos deformados, como ocorre, por exemplo, na esferocitose e eliptocitose hereditária. Eritrócitos usam energia

derivada da glicose. Cerca de 90% da glicose são degradados pela via anaeróbia até o estado de lactato, e os 10% restantes são utilizados pela via pentose-fosfato.

Ao penetrarem a corrente sanguínea, vindos da medula óssea vermelha, na qual são formados, os eritrócitos imaturos (reticulócitos) contêm ainda certa quantidade de ribossomos. Quando corados, apresentam uma cor azulada, devido à basofilia do ácido ribonucleico (RNA). Certos corantes, como o azul brilhante de cresil, precipitam o RNA, dando origem a uma delicada rede de material basófilo, que aparece bem corado em azul.

A molécula da hemoglobina (proteína conjugada com ferro) é formada por quatro subunidades, cada uma contendo um grupo heme ligado a um polipeptídio. O grupo heme é um derivado porfirínico que contém Fe^{2+}.

Devido a variações nas cadeias polipeptídicas, distinguem-se vários tipos de hemoglobina, dos quais três são considerados normais: as hemoglobinas A1, A2 e F.

A hemoglobina A1 (Hb A1) representa cerca de 97%, e a hemoglobina A2 (Hb A2), cerca de 2% da hemoglobina do adulto normal. O terceiro tipo de hemoglobina normal é característico do feto, sendo conhecido como hemoglobina fetal ou F (Hb F). Representa 100% da hemoglobina do feto e cerca de 80% da hemoglobina do recém-nascido; sua taxa diminui progressivamente até o oitavo mês de idade, quando alcança 1%, porcentagem semelhante à encontrada no adulto.

A Hb F é muito ávida pelo oxigênio, tendo importante papel na vida fetal, pois o feto não tem acesso ao ar e obtém oxigênio do sangue materno, através da placenta.

Durante a maturação na medula óssea, o eritrócito perde o núcleo e as outras organelas, não podendo renovar suas

moléculas. Ao fim de 120 dias (em média), as enzimas já estão em nível crítico, o rendimento dos ciclos metabólicos geradores de energia é insuficiente e o corpúsculo é digerido pelos macrófagos, principalmente no baço.

HISTOLOGIA APLICADA

As anemias são caracterizadas pela baixa concentração de hemoglobina no sangue, ou pela presença de hemoglobina não funcional, o que resulta em oxigenação reduzida para os tecidos. Muitas vezes, a anemia é consequência de uma diminuição na quantidade de eritrócitos; no entanto, essa quantidade pode ser normal, mas cada eritrócito conter pouca hemoglobina. Nesse caso, os eritrócitos se coram mal, e, por isso, esse tipo de anemia é denominado hipocrômica. As anemias podem ser causadas por: (1) hemorragia; (2) produção insuficiente de eritrócitos pela medula óssea; (3) produção de eritrócitos com pouca hemoglobina; (4) destruição acelerada dos eritrócitos. Cada uma dessas condições pode ter causas variadas, e, por esse motivo, muitas vezes as anemias são manifestações de outras doenças subjacentes. A identificação das causas da anemia exige a análise do histórico e dos sintomas do paciente, exame físico e testes laboratoriais, como hemograma completo, contagem de reticulócitos e análise do esfregaço de sangue periférico. Na análise do esfregaço sanguíneo, o tamanho, a forma, a coloração e as inclusões nos eritrócitos (geralmente contendo fragmentos de RNA, ácido desoxirribonucleico [DNA], hemoglobina desnaturada ou ferro) são relevantes. A existência de núcleos nos eritrócitos circulantes sugere saída prematura dos reticulócitos da medula

óssea, ocasionada por resposta da medula a uma forte anemia (frequentemente hemolítica ou associada a um processo tumoral). Em algumas parasitoses, como a malária, por exemplo, é possível a observação de inclusões nos eritrócitos, correspondentes aos parasitos.

PARA SABER MAIS

Nos pulmões, em que a pressão de oxigênio é alta, cada molécula de hemoglobina se combina com quatro moléculas de O_2 (uma molécula de O_2 para cada Fe^{2+} da hemoglobina), formando-se a oxi-hemoglobina. Essa combinação é reversível, e o oxigênio transportado pela hemoglobina é transferido para os tecidos, onde a pressão de O_2 é baixa. A combinação da hemoglobina com o CO_2 que é normalmente produzido nos tecidos origina a carbamino-hemoglobina. Essa combinação também é facilmente reversível quando o sangue chega aos pulmões. No entanto, a maior parte do CO_2 é transportada, dos tecidos para os pulmões, dissolvida no plasma. O monóxido de carbono (CO) reage com hemoglobina para formar a carbo-hemoglobina. A afinidade da hemoglobina é cerca de 200 vezes maior para CO do que para O_2. O CO aspirado desloca o O_2 e impossibilita seu transporte pela hemoglobina, determinando uma deficiência na oxigenação dos tecidos, que pode levar à morte. Fontes exógenas comuns de CO são a fumaça do cigarro e os produtos de combustão produzidos por automóveis.

HISTOLOGIA APLICADA

Diversas alterações hereditárias da molécula de hemoglobina causam doenças, como a anemia falciforme, por exemplo. Essa doença é decorrente da mutação de um único nucleotídio no DNA do gene para a cadeia beta da hemoglobina. O código GAA para ácido glutâmico é modificado para GUA, código da valina. A hemoglobina que se forma (Hb S) difere da normal apenas pela presença de valina em vez de ácido glutâmico na posição 6 das cadeias beta da hemoglobina. No entanto, as consequências dessa substituição de apenas um aminoácido são imensas. Quando desoxigenada, como acontece nos capilares, a Hb S polimeriza-se e forma agregados que conferem ao eritrócito uma forma comparável a um crescente ou uma foice (Figura 12.4). Esse eritrócito falciforme não tem flexibilidade, é frágil e tem vida curta. O sangue se torna mais viscoso, e o fluxo sanguíneo nos capilares é prejudicado, levando os tecidos a uma deficiência em oxigênio (hipoxia). Pode também haver lesão da parede capilar e coagulação sanguínea.

Pelo menos duas condições que afetam o metabolismo do ferro podem resultar em anemias microcíticas e hipocrômicas, caracterizadas por eritrócitos pequenos e pouco corados: deficiência de ferro e anemias sideroblásticas. Recém-nascidos, crianças e mulheres em idade fértil estão mais sujeitos à anemia por deficiência de ferro; esse tipo de anemia em homens e em mulheres na pós-menopausa pode indicar a existência de algum sangramento crônico (p. ex., gástrico). As anemias sideroblásticas desenvolvem-se quando a incorporação de ferro no grupo heme é bloqueada, resultando

em um acúmulo de ferro na mitocôndria dos eritrócitos em desenvolvimento. Quando corados com azul da Prússia, os depósitos de ferro aparecem como um anel ao redor do núcleo dessas células ainda imaturas. O bloqueio na incorporação do ferro pode ser devido a deficiências na atividade de enzimas envolvidas na síntese do grupo heme. Essas deficiências podem ser hereditárias (p. ex., porfiria) ou adquiridas (p. ex., envenenamento por chumbo).

Chama-se esferocitose hereditária um grupo de doenças das hemácias, geneticamente transmitidas, caracterizadas por hemácias esféricas e muito vulneráveis à ação dos macrófagos, causando anemia e outros distúrbios. A esferocitose é consequência de defeitos nas proteínas do citoesqueleto dos eritrócitos, o que impossibilita a manutenção da forma bicôncava. A remoção cirúrgica do baço melhora os sintomas da esferocitose hereditária, porque o baço contém grande quantidade de macrófagos e é o principal órgão em que as hemácias são normalmente destruídas (ver Capítulo 14).

FIGURA 12.4 Micrografia eletrônica de varredura de um eritrócito em forma de foice de uma pessoa homozigota para o gene da Hb S (anemia falciforme). (6.500×.)

LEUCÓCITOS

Os leucócitos (Figura 12.5) são incolores, de forma esférica quando em suspensão no sangue e têm a função de proteger o organismo contra infecções. São produzidos na medula óssea (assim como os eritrócitos) ou em tecidos linfoides (ver Capítulo 14) e permanecem temporariamente no sangue. Diversos tipos de leucócitos utilizam o sangue como meio de transporte para alcançar

seu destino final, os tecidos. São classificados em dois grupos, os granulócitos e os agranulócitos.

Os granulócitos têm núcleo de forma irregular e mostram no citoplasma grânulos específicos que, ao microscópio eletrônico, aparecem envoltos por membrana. De acordo com a afinidade tintorial dos grânulos específicos, distinguem-se três tipos de granulócitos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Além dos grânulos específicos, essas células contêm grânulos azurófilos, que se coram em púrpura, e são lisossomos. A Tabela 12.2 mostra a composição molecular dos grânulos específicos e azurófilos.

O núcleo dos agranulócitos tem forma mais regular, e o citoplasma não tem granulações específicas, podendo apresentar grânulos azurófilos, inespecíficos, presentes também em outros tipos celulares. Há dois tipos de agranulócitos: os linfócitos e os monócitos (ver Figura 12.5).

O número de leucócitos por microlitro (mm^3) de sangue no adulto normal é de 4.500 a 11.500. A Tabela 12.3 mostra a quantidade e a porcentagem de glóbulos sanguíneos. Chama-se leucocitose o aumento e leucopenia a diminuição do número de leucócitos no sangue.

A contagem diferencial de leucócitos circulantes, feita rotineiramente no hemograma, pode indicar a existência de uma grande variedade de doenças; da mesma maneira, a análise morfológica do núcleo e do citoplasma dos leucócitos pode ser determinante para o diagnóstico de diferentes doenças e síndromes.

PARA SABER MAIS

Constantemente os leucócitos deixam os capilares e as vênulas por diapedese, passando entre as células endoteliais para penetrar o tecido conjuntivo, onde muitos morrem por apoptose (ver Capítulo 3, *Núcleo Celular*). Calcula-se que, no adulto típico, bilhões de granulócitos morram diariamente no tecido conjuntivo. Os restos celulares são removidos rapidamente pelos macrófagos, sem desencadear resposta inflamatória. Todavia, quando os tecidos são invadidos por microrganismos, os leucócitos são atraídos por quimiotaxia, isto é, por substâncias originadas dos tecidos, do plasma sanguíneo, de outros leucócitos e dos microrganismos que provocam nos leucócitos uma resposta migratória, dirigindo-se estas células para os locais onde existe maior concentração dos agentes quimiotáticos.

NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos, ou leucócitos polimorfonucleares, são células arredondadas com diâmetros entre 10 e 14 µm, têm núcleos formados por dois a cinco lóbulos (mais frequentemente, três lóbulos) ligados entre si por finas pontes de cromatina (Figura 12.6). A célula muito jovem tem núcleo não segmentado em lóbulos, sendo chamada de neutrófilo com núcleo em bastonete, ou, simplesmente, bastonete. Nessas células, o núcleo tem a forma de um bastonete curvo (ver Figura 13.5, no Capítulo 13, *Hemocitopoese*).

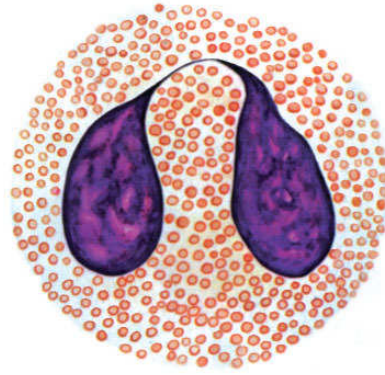
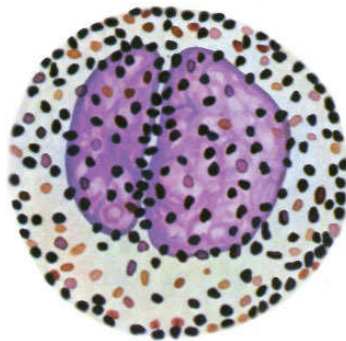
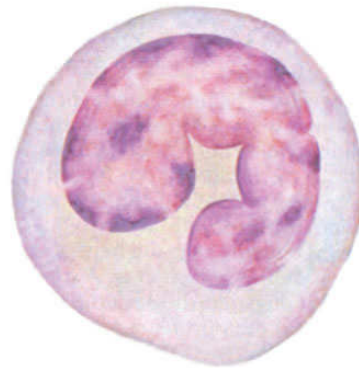



FIGURA 12.5 Ilustrações dos cinco tipos de leucócitos do sangue humano. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos têm grânulos que se coram de maneira específica com certos corantes e são chamados granulócitos. Os linfócitos e monócitos são agranulócitos, apresentando grânulos azurófilos (lisossomos) encontrados também em outros tipos celulares.

Tabela 12.2

Composição dos grânulos dos leucócitos humanos.

Tipo celular	Grânulos específicos	Grânulos azurófilos
Neutrófilo	Fosfatase alcalina Colagenase (gelatinase) Lactoferrina Lisozima Proteínas básicas antibacterianas, não enzimáticas Lipocalina	Fosfatase ácida α-manosidase Arilsulfatase β-galactosidase β-glicosidase Catepsina 5'-nucleotidase Elastase Colagenase Mieloperoxidase Lisozima Proteínas antibacterianas catiônicas
Eosinófilo	Proteína catiônica eosinofílica Peroxidase eosinofílica Proteína básica principal Neurotoxina derivada de eosinófilos	–
Basófilo	Histamina Peroxidase Proteína básica principal Sulfatado de condroitina A Carboxipeptidase A β-glicuronidase Basogranulina Proteína de Charcot-Leyden	–

Tabela 12.3

Quantidade e porcentagem dos glóbulos do sangue (adulto).

Glóbulo	Quantidade aproximada por microlitro (μℓ)*	Porcentagem aproximada
Hemácias	Na mulher: 4,0 a 5,4 milhões	–

	No homem: 4,6 a 6,0 milhões	
Reticulócitos	–	0,5 a 2,5% do número de hemácias
Leucócitos	4.500 a 11.500	–
Neutrófilos	2.300 a 8.100	50 a 70%
Eosinófilos	0 a 400	1 a 3%
Basófilos	0 a 100	0 a 2%
Linfócitos	800 a 4.800	18 a 42%
Monócitos	90 a 1.300	2 a 11%
Plaquetas	150.000 a 450.000	–

*Microlitro (μℓ) e milímetro cúbico (mm^3) são unidades idênticas.

Nos núcleos dos neutrófilos em mulheres, aparece frequentemente um pequeno apêndice, muito menor do que um lóbulo nuclear, com a forma de uma raquete. Essa raquete contém a cromatina sexual, constituída por um cromossomo X heterocromático (condensado) que não transcreve seus genes.

PARA SABER MAIS

Enquanto estão no sangue circulante, os neutrófilos são esféricos e não fagocitam, tornando-se ameboides e fagocitários tão logo encontrem um substrato sólido sobre o qual possam emitir pseudópodos. O microrganismo invasor é rodeado por pseudópodos, que se fundem em torno dele. Assim, o microrganismo finalmente ocupa um vacúolo (fagossomo) delimitado por uma membrana derivada da superfície do neutrófilo. Logo depois disso, os grânulos específicos situados nas proximidades fundem suas membranas com as dos fagossomos e esvaziam seu conteúdo no interior deles. Em seguida, os grânulos azurófilos

descarregam suas enzimas no fagossomo, onde ocorrem a morte e a digestão dos microrganismos. Bombas de prótons localizadas na membrana do fagossomo acidificam o interior desse vacúolo. O pH ácido pode matar bactérias e constitui ambiente adequado à atividade das hidrolases dos grânulos azurófilos.

Durante a fagocitose, há um aumento brusco e acentuado no consumo de oxigênio, devido à produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e ânion superóxido (O_2–), que é um radical livre muito reativo formado pela adição de um elétron ao O_2. A enzima NADPH oxidase é essencial para a geração dessas e de outras espécies reativas de O_2. Os ânions O_2– e H_2O_2, ambos oxidantes enérgicos, são muito importantes para a morte dos microrganismos fagocitados, juntamente com as enzimas contidas nos grânulos. Lisozima e lactoferrina são componentes dos grânulos específicos dos neutrófilos (ver Tabela 12.2). A lisozima ataca os peptidoglicanos da parede de bactérias gram-positivas. A lactoferrina é uma proteína ávida por ferro; como esse mineral é importante para a nutrição bacteriana, sua remoção prejudica o metabolismo das bactérias. Morto o microrganismo, as enzimas lisossômicas promovem sua hidrólise em moléculas pequenas que se difundem para fora do fagossomo. Como nem todas as bactérias são mortas e digeridas e nem todos os neutrófilos sobrevivem à ação bacteriana, pode aparecer um líquido viscoso, geralmente amarelado, contendo bactérias, neutrófilos mortos, material semidigerido e líquido extracelular, chamado pus.

HISTOLOGIA APLICADA

Granulomatose crônica é uma doença ocasionada por disfunção da enzima NADPH oxidase, caracterizada por profunda imunodeficiência e predisposição para infecções bacterianas e fúngicas. No entanto, portadores dessa doença conseguem combater diversos microrganismos, diferentemente de indivíduos com neutropenia acentuada, para quem até mesmo microrganismos não patogênicos são uma ameaça. Isso demonstra que, embora os radicais livres de oxigênio sejam muito importantes na função dos neutrófilos, essas células têm ainda outros mecanismos de defesa eficientes e variados.

O citoplasma do neutrófilo apresenta predominantemente grânulos específicos e azurófilos. Enquanto os grânulos azurófilos (lisossomos) contêm proteínas e peptídios destinados a digestão e morte de microrganismos (ver Tabela 12.2), os grânulos específicos, além de apresentarem enzimas importantes no combate aos microrganismos, também têm componentes para reposição de membrana e auxiliam na proteção da célula contra agentes oxidantes. Os grânulos azurófilos contêm em seu interior uma matriz rica em proteoglicanos sulfatados, importantes para manter os diversos componentes do grânulo em estado quiescente (ver Tabela 12.2). Grânulos atípicos ou vacúolos no citoplasma dos neutrófilos podem sugerir diferentes condições patológicas, como infecções bacterianas e inflamações sistêmicas.

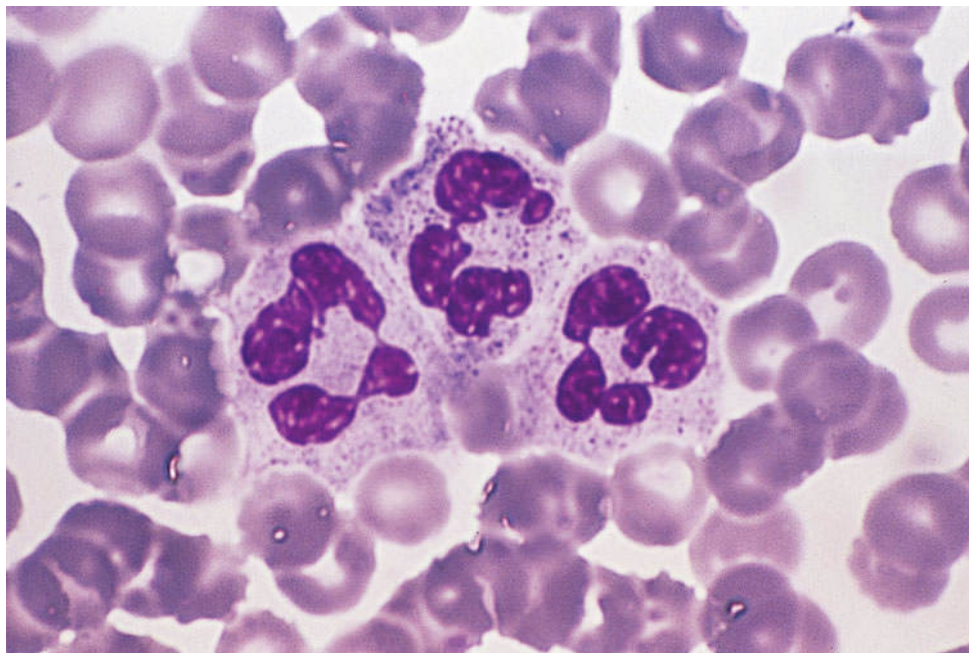



FIGURA 12.6 Fotomicrografia de um esfregaço de sangue mostrando três neutrófilos e diversos eritrócitos. Cada neutrófilo tem apenas um núcleo, porém com um número variável de lóbulos. A forma bicôncava dos eritrócitos é evidenciada pela coloração mais clara no centro das células. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

No sangue normal existem apenas poucos bastonetes, e o aumento da quantidade dessas células indica aumento na produção de neutrófilos pela medula óssea vermelha. Os neutrófilos cujos núcleos têm mais de cinco lóbulos são chamados hipersegmentados e geralmente são células velhas. Embora em condições normais exista um paralelismo entre o número de lóbulos e a idade do neutrófilo, em certas doenças, como, por exemplo, na anemia megaloblástica, é possível

encontrar neutrófilos jovens, porém com o núcleo hipersegmentado.

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do organismo, fagocitando, matando e digerindo bactérias e fungos. O aumento do número de neutrófilos é denominado neutrofilia e geralmente indica uma infecção bacteriana. Uma forma de neutrofilia benigna, no entanto, frequentemente está associada a estresse, exercício físico intenso ou ingestão de certos medicamentos à base de epinefrina e cortisona. A diminuição do número de neutrófilos denomina-se neutropenia e é, em geral, causada por tratamento farmacológico prolongado ou infecção viral.

Ao microscópio eletrônico (Figura 12.7), os grânulos azurófilos são maiores e mais elétron-densos do que os grânulos específicos.

O neutrófilo é uma célula em estágio final de diferenciação e realiza uma síntese proteica muito limitada. Apresenta poucos perfis do retículo endoplasmático granuloso, raros ribossomos livres, poucas mitocôndrias e complexo de Golgi rudimentar.

EOSINÓFILOS

Os eosinófilos são muito menos numerosos do que os neutrófilos, constituindo apenas 1 a 3% do total de leucócitos. Essas células têm aproximadamente o mesmo tamanho dos neutrófilos, ou são ligeiramente maiores. Seu núcleo, em geral, é bilobulado (Figura 12.8). No eosinófilo, o retículo endoplasmático, as mitocôndrias e o complexo de Golgi são pouco desenvolvidos. A principal característica para a identificação do eosinófilo são

granulações ovoides que se coram pela eosina (granulações acidófilas), as quais são maiores do que as dos neutrófilos, com 0,5 a 1,5 μm no seu maior eixo.

Paralelamente ao eixo maior do grânulo, encontra-se um cristaloide ou *internum* alongado, elétron-denso (Figura 12.9). Seu principal componente é a proteína básica principal, rica em arginina, que constitui 50% das proteínas do grânulo e é responsável por sua acidofilia. A camada que envolve o *internum* é menos densa aos elétrons e denomina-se *externum* ou matriz. Ela é rica em proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos. A proteína catiônica é uma ribonuclease com atividade contra parasitas, bactérias e alguns vírus, a qual promove o aparecimento de poros nas células-alvo (ação citotóxica), induz a desgranulação de mastócitos e basófilos, e modula negativamente a atividade linfocitária. A proteína básica principal tem atividades antibacteriana e antiparasitária. A neurotoxina eosinofílica é uma ribonuclease com ação antiviral muito efetiva; além disso, promove a maturação fenotípica e funcional de células dendríticas, que são apresentadoras de antígenos para os linfócitos. A peroxidase está envolvida na geração extracelular de substâncias oxidantes muito reativas, um importante mecanismo de defesa. No entanto, essas proteínas, quando liberadas, são também capazes de promover dano tecidual. Dentre outras substâncias secretadas pelos eosinófilos, estão citocinas (pelo menos 11 interleucinas [IL] diferentes e interferona, por exemplo) e mediadores inflamatórios lipídicos (leucotrienos), que exacerbam a resposta inflamatória. Sabe-se também que os eosinófilos apresentam antígenos para os linfócitos.

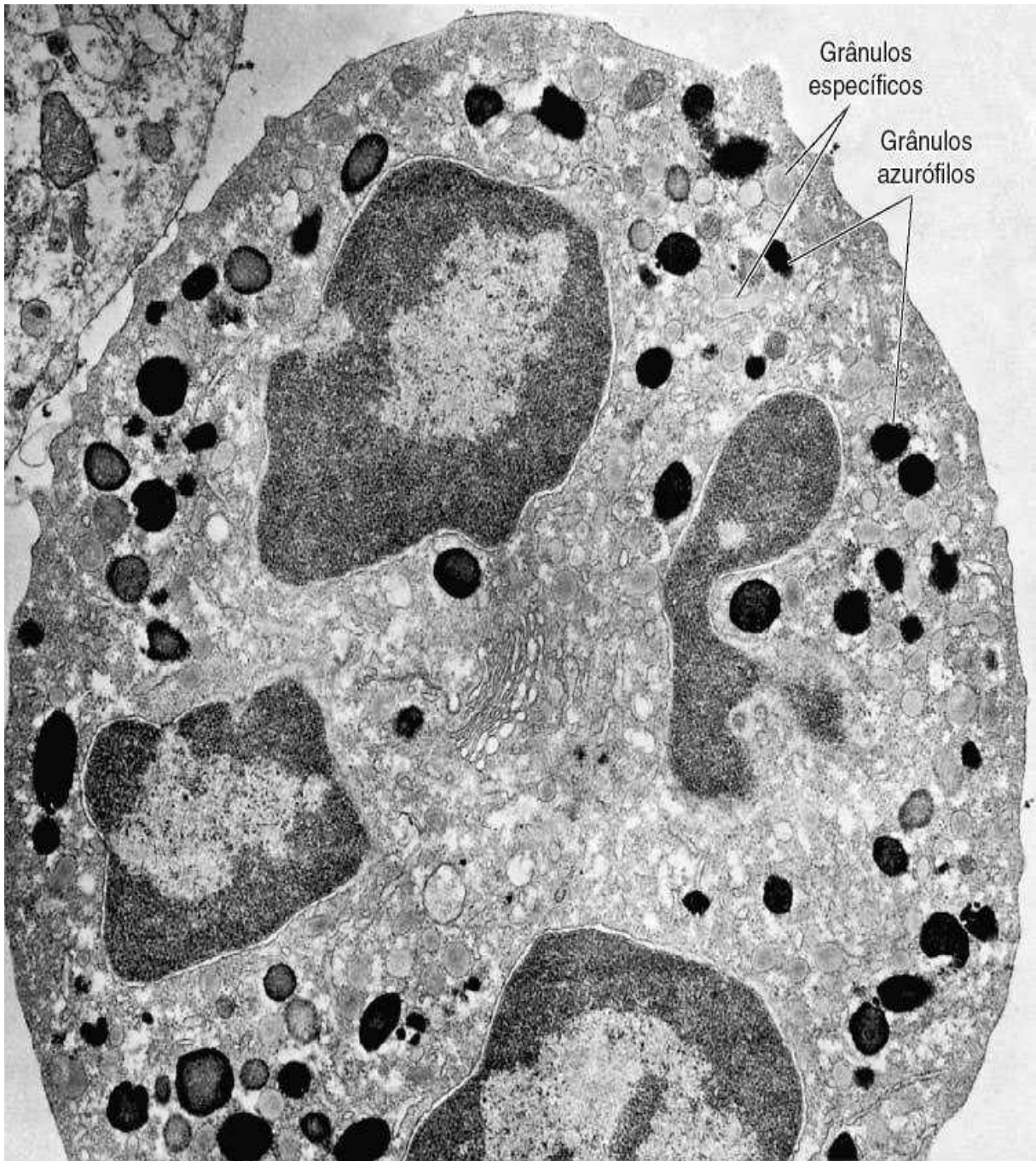



FIGURA 12.7 Micrografia eletrônica de um neutrófilo humano após reação histoquímica para peroxidase. O citoplasma contém dois tipos de grânulos: os específicos são menores e pálidos por serem peroxidase-negativos; os azurófilos são maiores e peroxidase-positivos. O núcleo, lobulado, aparece em quatro partes separadas. (27.000×. Reproduzida, com autorização, de Bainton, 1981.)

HISTOLOGIA APLICADA

Os eosinófilos fagocitam e digerem complexos de antígenos com anticorpos que aparecem em casos de alergia, como a asma brônquica, por exemplo. Experimentalmente foi observado que o eosinófilo não fagocita soroalbumina bovina (antígeno) nem seu anticorpo (gamaglobulina específica) isoladamente. Todavia, o eosinófilo fagocita o complexo desse antígeno com o seu anticorpo. Esses granulócitos são atraídos para as áreas de inflamação alérgica pela histamina, produzida principalmente por basófilos e mastócitos. Lá chegando, promovem a desgranulação nessas células e liberam mediadores inflamatórios.

Níveis elevados de proteínas provenientes dos grânulos eosinofílicos são encontrados no fluido bronquioalveolar de pacientes asmáticos. Principalmente devido ao seu papel na desgranulação de mastócitos e basófilos e pela liberação de citocinas, acredita-se que o eosinófilo desempenhe um papel importante na patogênese da asma.

Por intermédio da proteína básica e de outras, os eosinófilos participam da defesa contra os parasitos, como, por exemplo, o *Schistosoma mansoni* e o *Trypanosoma cruzi*. São também efetivos contra bactérias, vírus e protozoários. Tanto nas parasitoses como nos casos de alergia, aumenta o número de eosinófilos no sangue (eosinofilia).

Os eosinófilos não são células especializadas para a fagocitose de microrganismos. Sua atividade defensiva é realizada pela liberação seletiva do conteúdo de seus grânulos para o meio extracelular e pela fagocitose e destruição de complexos antígeno-anticorpo.

Os corticosteroides (hormônios da camada cortical da adrenal) induzem uma queda imediata na concentração dos eosinófilos no sangue e nos locais de inflamação. Esses hormônios retardam a passagem dos eosinófilos da medula óssea, onde são produzidos, para a corrente circulatória.

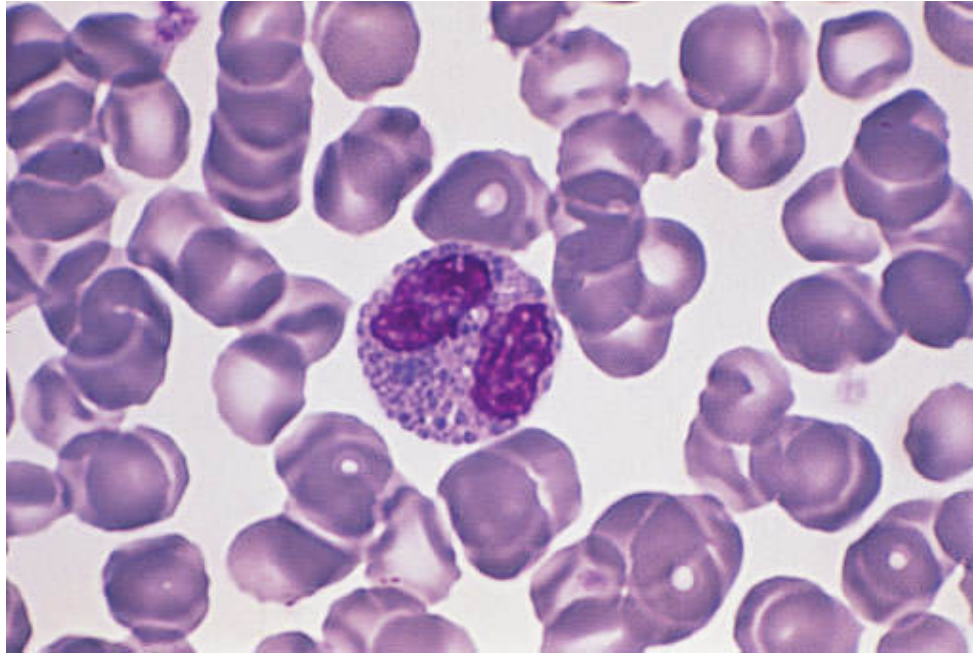



FIGURA 12.8 Fotomicrografia de um eosinófilo, com seu núcleo bilobulado e grânulos citoplasmáticos eosinofílicos grosseiros. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

BASÓFILOS

O basófilo (Figuras 12.10 e 12.11) tem núcleo volumoso, com forma retorcida e irregular, geralmente com o aspecto da letra S. O citoplasma é carregado de grânulos maiores do que os dos outros granulócitos, os quais muitas vezes obscurecem o núcleo. Ao

microscópio eletrônico, os grânulos dos basófilos são muito elétron-densos (Figura 12.12) e frequentemente contêm filamentos ou partículas alongadas. Os basófilos constituem menos de 2% dos leucócitos do sangue; por isso, é difícil encontrá-los nos esfregaços. Sua meia-vida no sangue é estimada em 1 a 2 dias.

FIGURA 12.9 Micrografia eletrônica de um eosinófilo. Note os grânulos típicos dessa célula. Cada grânulo tem uma parte central discoide e densa aos elétrons (escura na micrografia), denominada *internum*. Em volta do *internum* nota-se a matriz, ou *externum*, envolvida por membrana. EG: grânulo eosinófilo; N: núcleo; M: mitocôndria. (20.000×.)

HISTOLOGIA APLICADA

Embora os basófilos sejam os leucócitos menos abundantes na circulação, seu número se expande rapidamente na medula óssea em resposta a sinais inflamatórios, sendo mobilizados para o sangue, o baço, o pulmão e o fígado. O aumento persistente do número de basófilos no sangue, no entanto, é raro e denomina-se basofilia, que pode ocorrer devido a uma doença hematológica, como a leucemia mieloide crônica. Pode também estar associado a hipotireoidismo ou doença renal.

Seus grânulos medem 0,15 a 0,5 μm de diâmetro e, como os grânulos dos mastócitos, são metacromáticos. Contêm histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, e heparina, que é responsável pela metacromasia do grânulo.

A membrana plasmática dos basófilos, como a dos mastócitos, também apresenta receptores para a imunoglobulina E (IgE). Os basófilos liberam seus grânulos para o meio extracelular, sob a ação dos mesmos estímulos que promovem a expulsão dos grânulos dos mastócitos. No entanto, apesar das semelhanças, basófilos e mastócitos não são aspectos diferentes do mesmo tipo

celular, pois se originam na medula óssea de precursores diferentes. Além das proteínas contidas nos grânulos, os basófilos também secretam citocinas (IL-4, IL-13, por exemplo) e leucotrienos, que são mediadores inflamatórios. Acredita-se que, por meio da secreção de citocinas, os basófilos modulem a função de determinadas populações de linfócitos T, tendo, portanto, uma ação imunomoduladora.

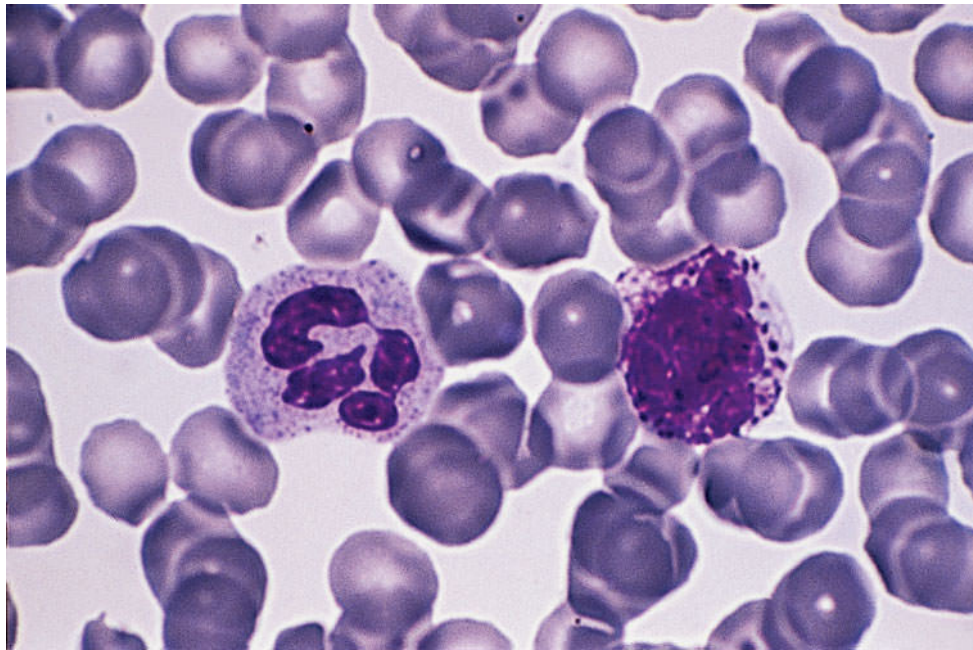



FIGURA 12.10 Dois leucócitos e diversos eritrócitos. A célula da direita é um basófilo; a da esquerda é um neutrófilo. Há diversos grânulos sobre o núcleo do basófilo. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

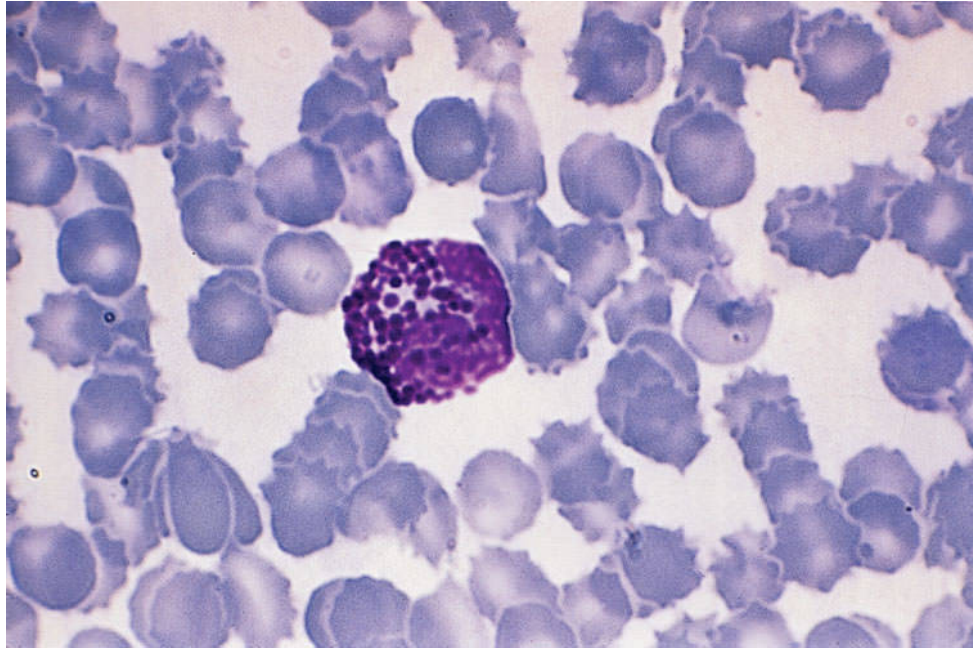



FIGURA 12.11 Um basófilo com muitos grânulos sobre o núcleo celular. Isso torna difícil visualizar o núcleo. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

LINFÓCITOS

Os linfócitos são responsáveis pela defesa imunológica do organismo. Essas células reconhecem moléculas estranhas existentes em diferentes agentes infecciosos, combatendo-as por meio de resposta humoral (produção de imunoglobulinas) e resposta citotóxica mediada por células.

Os linfócitos constituem uma família de células esféricas, com diâmetro variável entre 6 e 8 μm; com essas dimensões, são conhecidos como linfócitos pequenos. No sangue circulante há ainda uma pequena porcentagem de linfócitos maiores, que podem alcançar 18 μm de diâmetro.

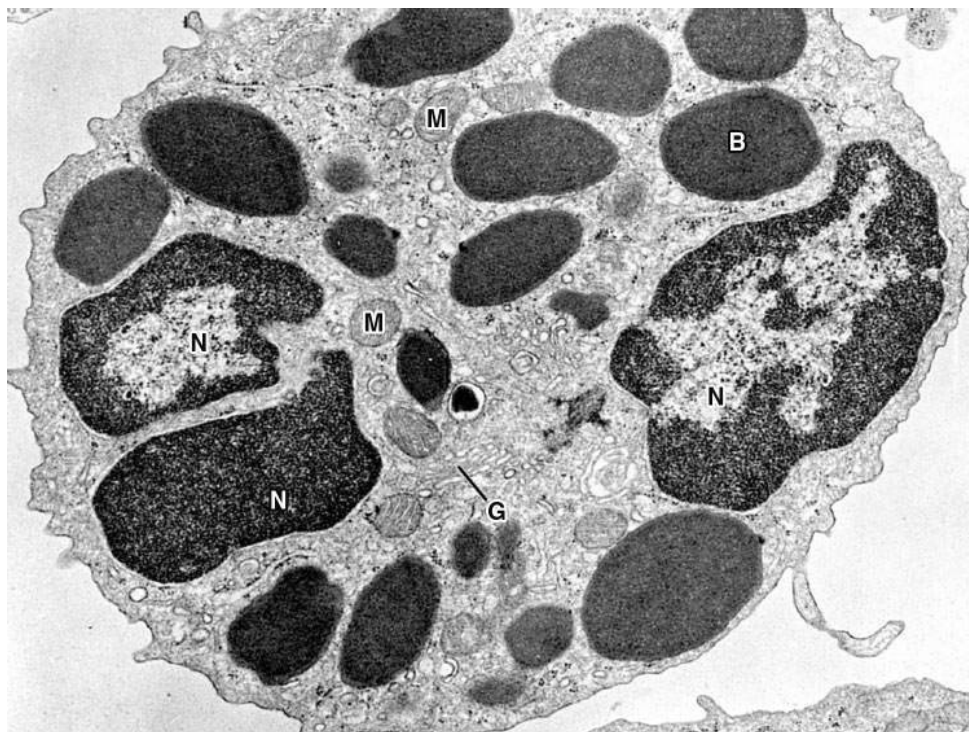



FIGURA 12.12 Micrografia eletrônica de granulócito basófilo de coelho. Devido ao corte, o núcleo (N) aparece em três pedaços separados. B: grânulos específicos basófilos; M: mitocôndrias; G: complexo de Golgi. (18.000×. Reproduzida, com autorização, de Terry et al., 1969.)

O linfócito pequeno tem núcleo esférico, às vezes com uma chanfradura. Sua cromatina se dispõe em grumos grosseiros, de modo que o núcleo aparece escuro nos preparados usuais, característica que favorece a identificação do linfócito (Figura 12.13). Nesses preparados, o nucléolo do linfócito não é visível, mas pode ser demonstrado por meio de colorações especiais ou de microscópio eletrônico.

O citoplasma do linfócito pequeno é muito escasso e aparece nos esfregaços como um anel delgado em volta do núcleo. Apresenta basofilia discreta, corando-se em azul-claro. Pode conter

grânulos azurófilos, que não são exclusivos dos linfócitos, pois aparecem também nos monócitos e granulócitos. Ao microscópio eletrônico, o citoplasma dos linfócitos mostra-se pobre em organelas, contendo moderada quantidade de ribossomos livres (Figura 12.14). O tempo de sobrevivência dos linfócitos é muito variável; alguns vivem apenas alguns dias, enquanto outros vivem durante muitos anos.

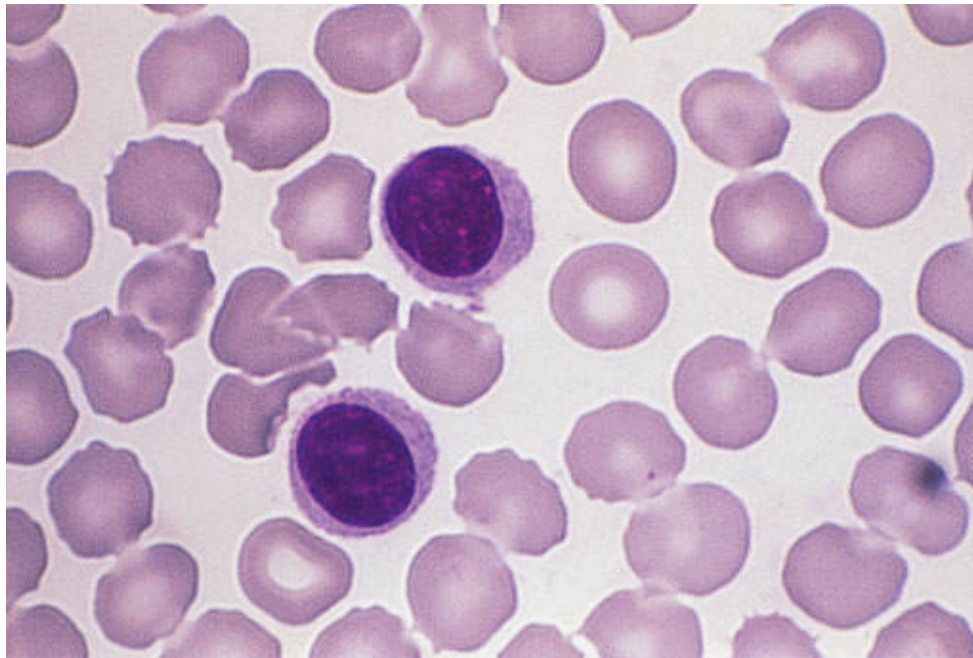



FIGURA 12.13 Dois linfócitos pequenos com seus núcleos esféricos e fortemente corados. (Coloração pelo Giemsa. Grande aumento.)

Embora os linfócitos tenham morfologia semelhante, dependendo das moléculas localizadas em sua superfície, podem ser separados em dois tipos principais, linfócitos B e T, com diversos subtipos (ver Capítulo 14). Ao contrário dos outros leucócitos, que não retornam ao sangue depois de migrarem para os tecidos, os linfócitos voltam dos tecidos para o sangue,

recirculando continuamente. O Capítulo 14 deve ser consultado para o estudo mais completo dos linfócitos.

HISTOLOGIA APLICADA

O aumento da quantidade de linfócitos no sangue denomina-se linfocitose e frequentemente está associado a infecções virais; nesses casos, há um aumento de linfócitos com diâmetro maior e cromatina menos condensada. Na leucemia linfoide crônica, há linfocitose, mas as células são pequenas e se rompem facilmente na confecção do esfregaço sanguíneo, deixando um aspecto “borrado”. O número reduzido de linfócitos denomina-se linfopenia ou linfocitopenia e geralmente está associado a terapia farmacológica prolongada ou imunodeficiência.

MONÓCITOS

Os monócitos são os maiores leucócitos circulantes, com diâmetro entre 15 e 22 μm. Têm o núcleo ovoide, em forma de rim ou de ferradura, geralmente excêntrico (Figura 12.15). Devido ao arranjo pouco denso de sua cromatina, o núcleo dos monócitos é mais claro do que o dos linfócitos. O núcleo do monócito contém dois ou três nucléolos, que, algumas vezes, podem ser vistos nos esfregaços comuns.

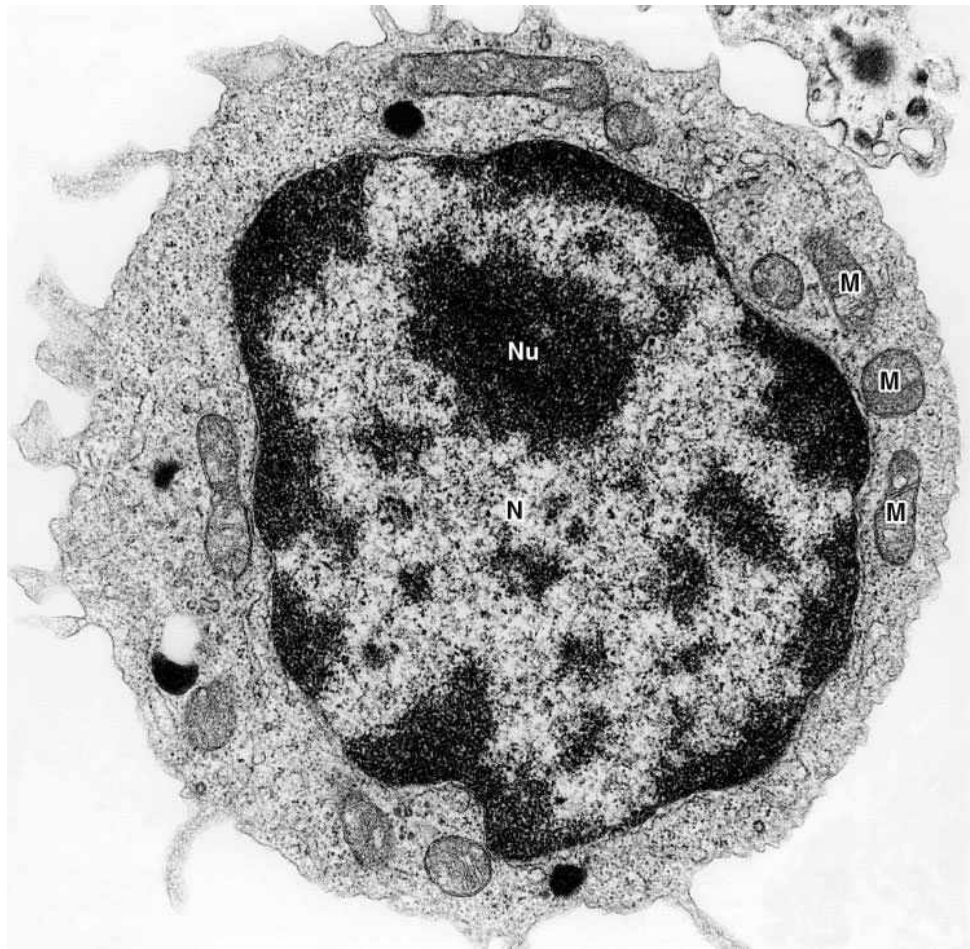



FIGURA 12.14 Micrografia eletrônica de um linfócito. Essa célula tem pouco retículo endoplasmático granuloso e uma quantidade moderada de polirribossomos livres. Note o núcleo (N), o nucléolo (Nu) e as mitocôndrias (M). (22.000×.)

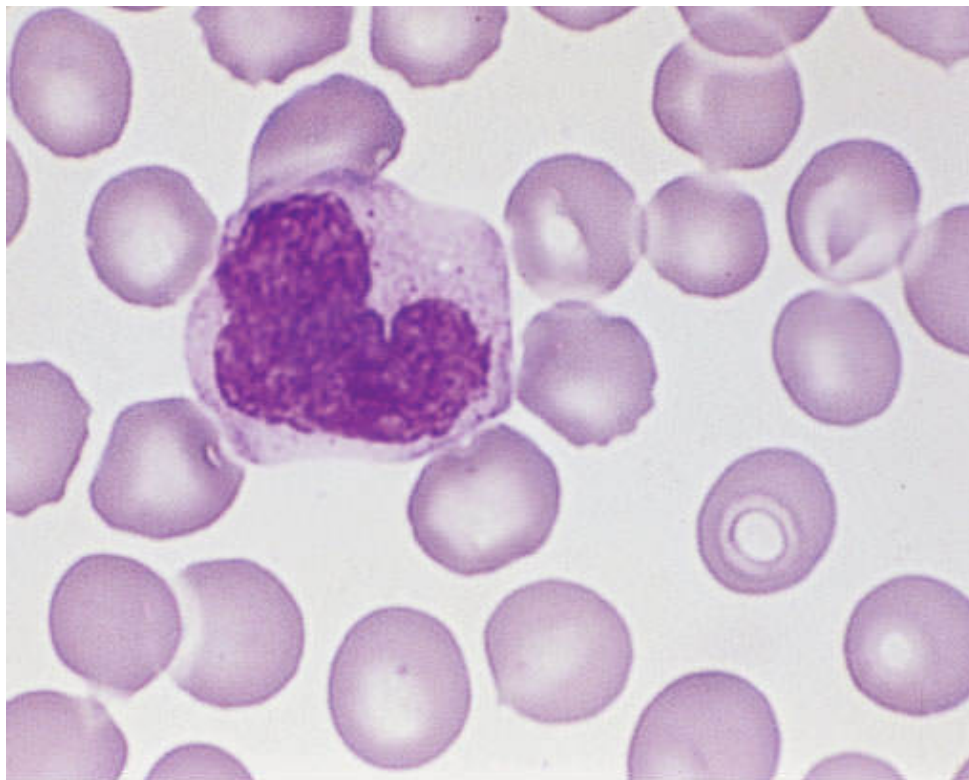



FIGURA 12.15 Fotomicrografia de um monócito. Esta célula tem o núcleo em forma de rim, com a cromatina apresentando coloração delicada. O citoplasma é ligeiramente basófilo.

HISTOLOGIA APLICADA

O aumento da quantidade de monócitos circulantes denomina-se monocitose e pode sinalizar doença hematológica (como, por exemplo, a leucemia mielomonocítica crônica), infecção causada por alguns tipos de bactérias e parasitos ou doença autoimune. A diminuição do número de monócitos circulantes, denominada monocitopenia, é raramente observada, podendo ser ocasionada pelo tratamento com corticosteroides.

O citoplasma do monócito é basófilo e contém grânulos azurófilos (lisossomos) muito finos, alguns dos quais estão no limite de resolução do microscópio óptico. Esses grânulos podem preencher todo o citoplasma, conferindo-lhe uma coloração acinzentada. O citoplasma contém pequena quantidade de polirribossomos e retículo endoplasmático granuloso pouco desenvolvido (Figura 12.16). Há muitas mitocôndrias pequenas, e o complexo de Golgi é grande, participando da formação dos grânulos azurófilos. A superfície celular mostra muitas microvilosidades e vesículas de pinocitose.

Os monócitos do sangue representam uma fase na maturação da célula mononuclear fagocitária originada na medula óssea. Essa célula passa para o sangue, onde permanece apenas por alguns dias, e, atravessando por diapedese a parede dos capilares e vênulas, penetra alguns órgãos, transformando-se em macrófagos, que constituem uma fase mais avançada na vida da célula mononuclear fagocitária. Assim, o monócito faz parte do sistema mononuclear fagocitário ou sistema histiocitário (ver Capítulo 5, *Tecido Conjuntivo*).

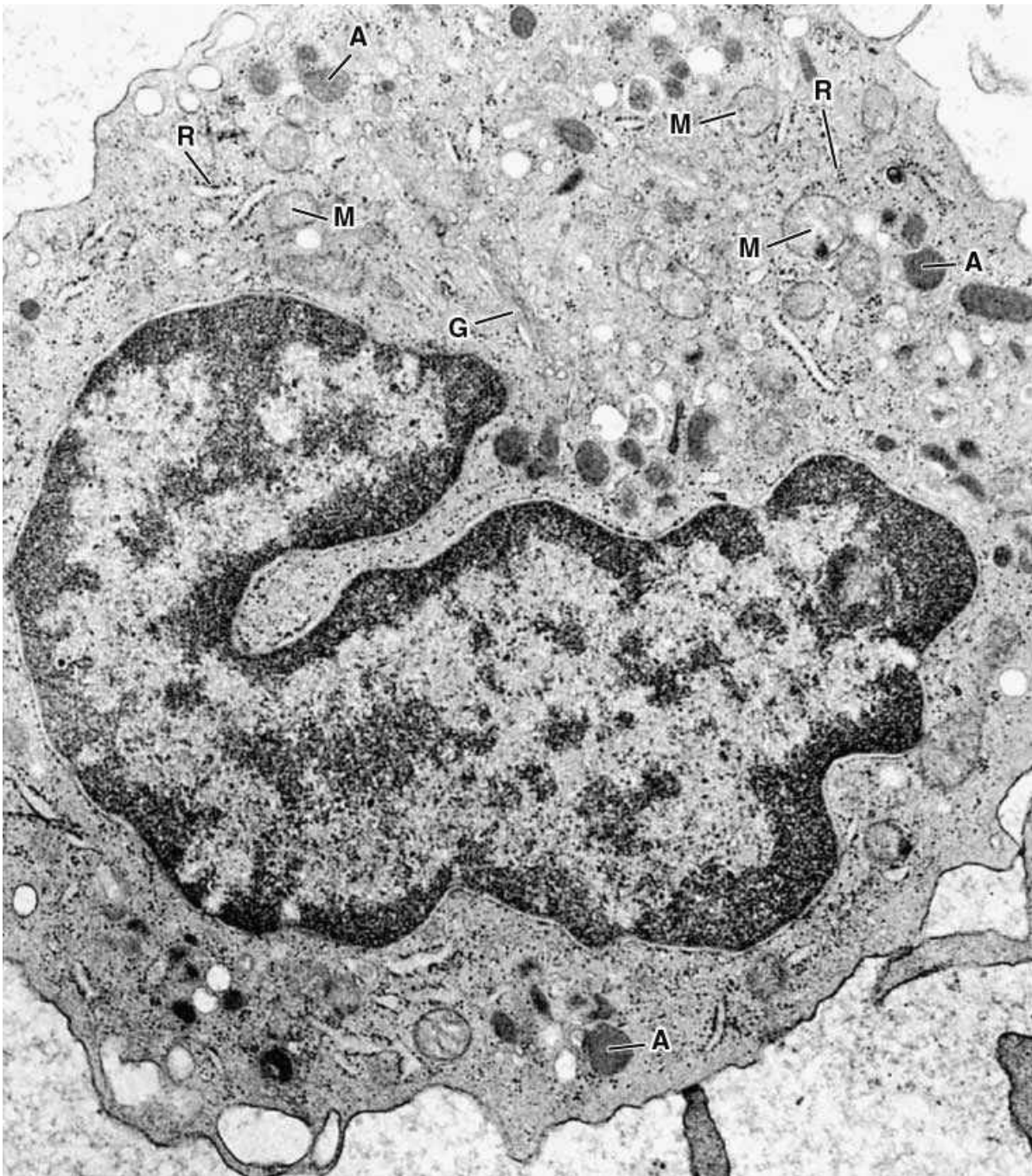



FIGURA 12.16 Micrografia eletrônica de monócito humano. O retículo endoplasmático é pouco desenvolvido. Notam-se alguns ribossomos livres (R). G: complexo de Golgi; M: mitocôndrias; A: grânulos azurófilos. (22.000×. Cortesia de D.F. Bainton e M.G. Farquhar.)

PLAQUETAS

As plaquetas são corpúsculos anucleados, em forma de disco, medindo cerca de 2 a 4 μm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliploides da medula óssea, os megacariócitos. As plaquetas promovem a coagulação do sangue e auxiliam a reparação da parede dos vasos sanguíneos, evitando perda de sangue. Normalmente, existem 150 mil a 450 mil plaquetas por microlitro (mm^3) de sangue. Esses corpúsculos permanecem no sangue por aproximadamente 10 dias.

Nos esfregaços de sangue, as plaquetas tendem a aparecer em grupos (aglutinação).

PARA SABER MAIS

As plaquetas têm um sistema de canais, o sistema canalicular aberto, que se comunica com invaginações da membrana plasmática da plaqueta (Figura 12.17). Assim, o interior da plaqueta comunica-se livremente com sua superfície, disposição que tem importância funcional por facilitar a liberação de moléculas ativas que são armazenadas nas plaquetas. Na periferia da plaqueta, fazendo parte do hialômero, observa-se o feixe marginal de microtúbulos, que contribui para manter a forma ovoide desses corpúsculos. O hialômero contém também microfilamentos de actina e moléculas de miosina, responsáveis pela contração das plaquetas. Esses corpúsculos contêm uma camada situada por fora da membrana, medindo 15 a 20 nm, rica em glicoproteínas e glicosaminoglicanos, responsável pela adesividade das plaquetas e que pode absorver compostos diversos.

O granulômero, mais escuro, apresenta uma variedade de grânulos delimitados por membrana, algumas mitocôndrias e inclusões de glicogênio. Os grânulos densos ou delta têm 250 a 300 nm de diâmetro e armazenam difosfato de adenosina (ADP) e trifosfato de adenosina (ATP). Os grânulos delta também contêm serotonina (5-hidroxitriptamina) retirada do plasma sanguíneo. Os grânulos alfa são um pouco maiores (300 a 500 nm) e contêm fibrinogênio e fator de crescimento plaquetário, que estimulam as mitoses no músculo liso dos vasos sanguíneos e a cicatrização das feridas. Os grânulos menores (175 a 250 nm), chamados grânulos lambda, são lisossomos carregados com as enzimas usuais dessas organelas.

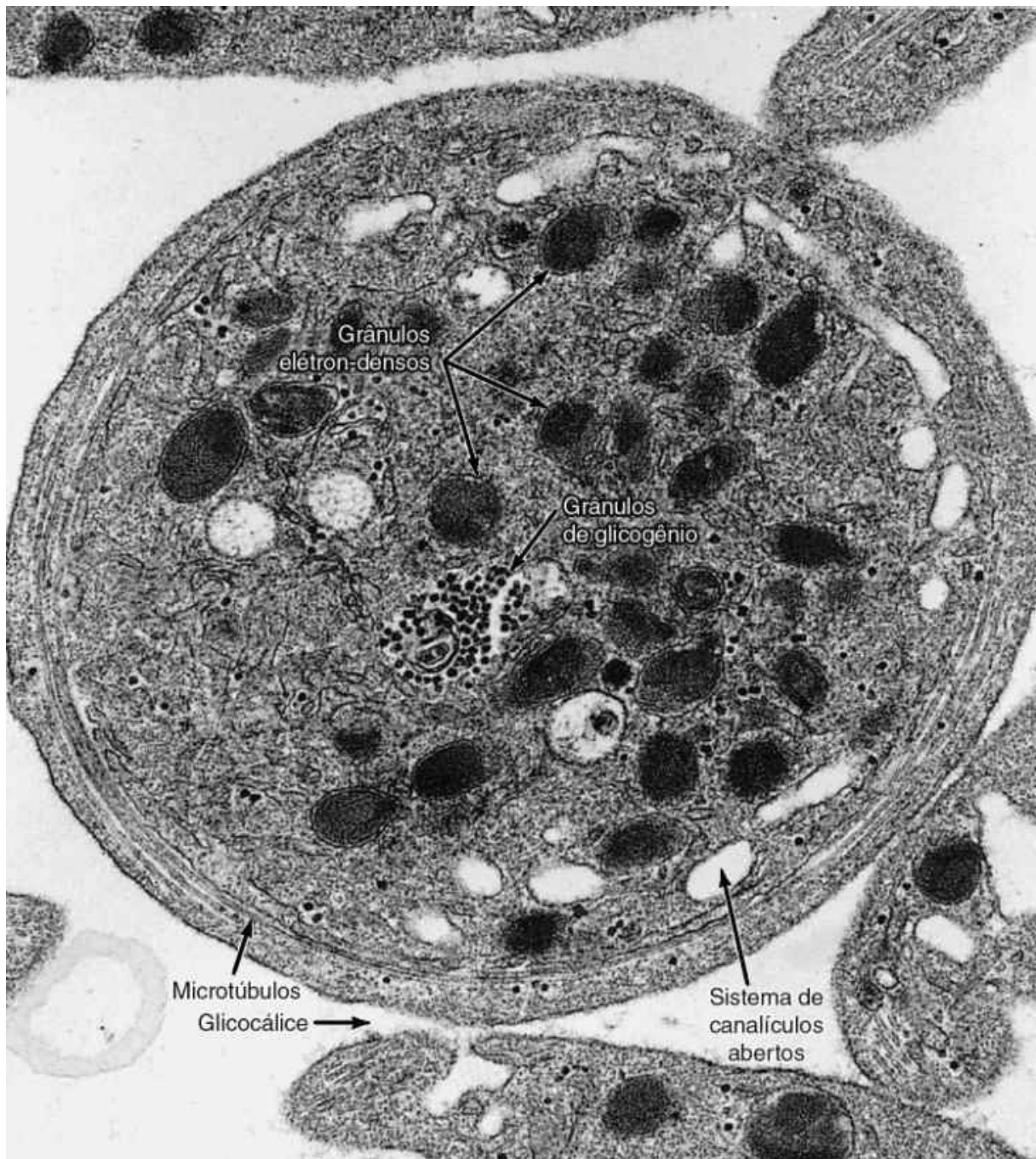



FIGURA 12.17 Micrografia eletrônica de plaquetas humanas. (40.740×. Cortesia de M. Harrison.)

HISTOLOGIA APLICADA

Quando a parede de um vaso sanguíneo é lesionada, inicia-se um processo denominado hemostasia, que visa impedir a perda do sangue (hemorragia). A hemostasia é um fenômeno complexo que envolve a musculatura lisa do vaso lesionado, as plaquetas e diversos fatores do plasma sanguíneo que promovem a coagulação do sangue. A contração do músculo liso é estimulada pela serotonina liberada pelas plaquetas.

A participação das plaquetas na coagulação do sangue pode ser resumida da seguinte maneira:

- Agregação primária: descontinuidades do endotélio produzidas por lesão vascular são seguidas pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente. As plaquetas também aderem ao colágeno, formando um tampão plaquetário
- Agregação secundária: as plaquetas do tampão liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária, fazendo aumentar o número de plaquetas do tampão
- Coagulação do sangue: durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesionados e das plaquetas promovem a interação sequencial (em cascata) de cerca de 16 proteínas plasmáticas, dando origem a um polímero, a fibrina, e formando uma rede fibrosa tridimensional, que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Forma-se, assim, o coágulo sanguíneo, mais consistente e firme do que o tampão plaquetário. Um defeito hereditário na formação de

uma das proteínas do plasma (fator VIII) resulta na doença hemorrágica conhecida como hemofilia

- Retração do coágulo: inicialmente o coágulo provoca grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, da miosina e do ATP das plaquetas
- Remoção do coágulo: protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então, o coágulo é removido principalmente pela enzima plasmina, formada pela ativação da proenzima plasmática plasminogênio pelos ativadores do plasminogênio produzidos pelo endotélio. Enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas também contribuem para a remoção do coágulo.

A quantidade elevada de plaquetas no sangue (trombocitose) geralmente sinaliza inflamação ou traumatismo, mas tem pouco significado clínico. Já a trombocitemia essencial é uma doença rara caracterizada pela produção descontrolada de plaquetas, sendo um distúrbio hematológico grave e potencialmente fatal. O baixo número de plaquetas, denominado trombocitopenia, é uma consequência comum do tratamento farmacológico prolongado e também de doenças infecciosas como a dengue hemorrágica, por exemplo, podendo ser fatal devido à propensão do paciente para lesões vasculares e hemorragias.

BIBLIOGRAFIA

Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem. 2014; 289(25):17406-15.

Bainton DF. Selective abnormalities of azurophil and specific granules of human neutrophilic leukocytes. Fed Proc. 1981; 40(5):1443-50.

Collins T. Adhesion molecules in leukocytes emigration. Sci Med. 1995; 2:28-37.

Comenzo RL, Berkman EM. Hematopoietic stem and progenitor cells from blood: emerging uses for new components for transfusion. Transfusion. 1995; 35(4):335-45.

Crivellato E, Nico B, Ribatti D. The history of the controversial relationship between mast cells and basophils. Immunol Lett. 2011; 141(1):10-7.

Gompertz S, Stockley RA. Inflammation – role of the neutrophil and the eosinophil. Semin Respir Infect. 2000; 15(1):14-23.

Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT et al. (Eds.). Williams hematology. 9. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.

Longo DL (Ed.). Atlas of hematology and analysis of peripheral blood smears: introduction. In: Harrison's principles of internal medicine. 18. ed. New York: The McGraw Hill Companies; 2012.

Malik A, Batra JK. Antimicrobial activity of human eosinophil granule proteins: involvement in host defense against pathogens. Crit Rev Microbiol. 2012; 38(2):168-81.

Min B, Brown MA, Legros G. Understanding the roles of basophils: breaking dawn. Immunology. 2012; 135(3):192-7.

Rodak BF, Fritsma GA, Doig K (Eds.). Hematology: clinical principles and applications. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2007.

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006; 24:147-74.

Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. Clin Exp Allergy. 2000; 30(Suppl 1):22-7.

Segal AW. How neutrophils kill microbes. Ann Rev Immunol. 2005; 23:197-223.

Terry RW, Bainton DF, Farquhar MG. Formation and structure of specific granules in basophilic leukocytes of the guinea pig. Lab Invest. 1969; 21(1):65-76.

Zucker-Franklin D, Greaves MF, Grossin CE et al. Atlas of blood cells: function and pathology. Vols. 1 and 2. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981.

Questões múltipla escolha

1) Assinale a alternativa incorreta:

a) O hematócrito representa a sedimentação diferencial dos componentes do sangue

b) As frações separadas correspondem ao plasma e à população celular

c) A fração de cor vermelha corresponde ao plasma, no qual existe hemoglobina

d) A fração de cor vermelha corresponde a 35 a 49% do volume total nas mulheres e 40 a 54% nos homens

e) A fração branca/acinzentada representa a população de leucócitos

2) A única função que o sangue não exerce é:

a) Transporte de gases

b) Transporte de produtos de metabolismo

c) Transporte de hormônios

d) Defesa na corrente sanguínea por meio de fagocitose

e) Equilíbrio de temperatura, equilíbrio acidobásico, osmose

3) Os tipos celulares presentes no sangue são:

a) Glóbulos brancos ou leucócitos

b) Eritrócitos ou hemácias e plaquetas

c) Leucócitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos

d) Eritrócitos e todos os leucócitos granulares e agranulares

4) Os eritrócitos ou hemácias são:

a) Responsáveis pelo transporte de O_2 e CO_2 graças à presença de Zn na molécula de hemoglobina

b) Discos achatados com 7,5 m de diâmetro, que vivem 120 dias

c) Discos bicôncavos com 7,5 m de diâmetro e estrutura mantida por proteínas do citoesqueleto e de membrana

d) Altamente basófilos, devido à quantidade de hemoglobina

e) Anucleados e ricos em hemoglobina

5) Qual afirmação está incorreta sobre a hemoglobina?

a) É uma proteína formada por 4 subunidades e um grupo de Fe central

b) É uma molécula que capta O_2 nos tecidos e CO_2 nos pulmões

c) É responsável pela anemia falciforme se o indivíduo carregar uma mutação que leva à alteração de um aminoácido

d) É responsável pela formação de carbo-hemoglobina na presença de CO

e) É variável em tipos na fase fetal e adulta

6) Os leucócitos são células:

a) Granulares ou agranulares

b) Que passam pela parede de arteríolas em direção aos tecidos

c) Que quando contêm grânulos são classificados em neutrófilos, eosinófilos e basófilos

d) Que quando não contêm grânulos são classificados em monócitos e linfócitos

7) É correto afirmar que dentre os granulócitos:

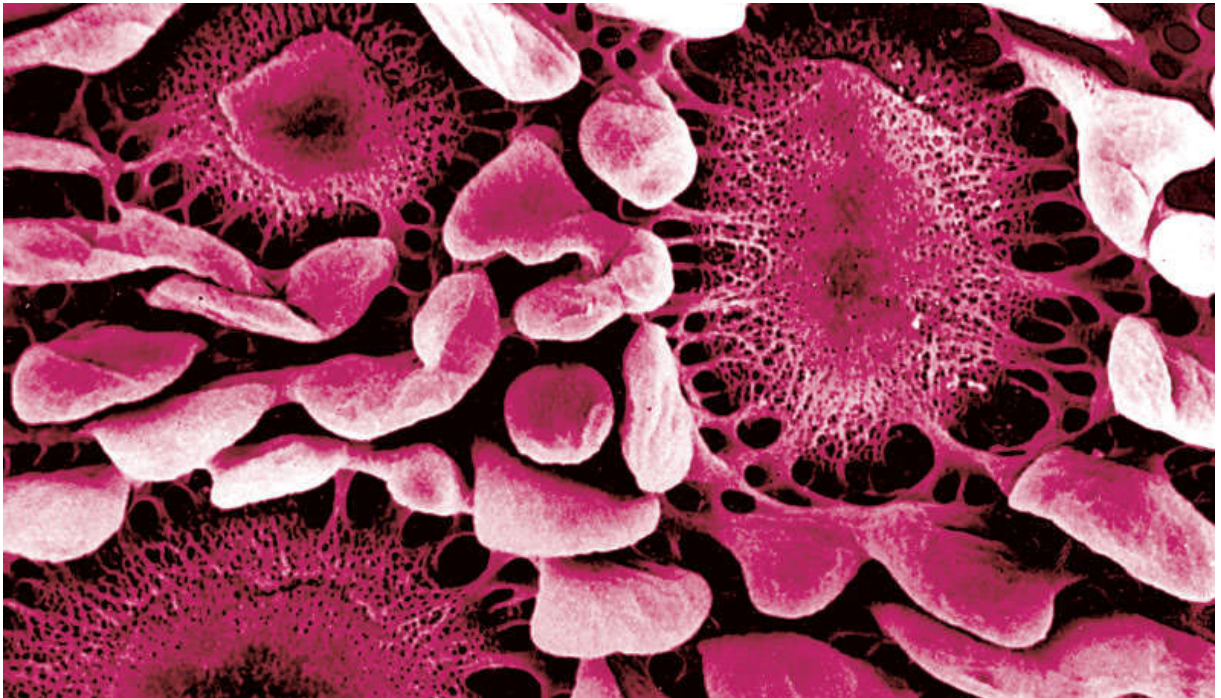
a) Os neutrófilos são os mais numerosos e contêm grânulos específicos e azurófilos, que são lisossomos

b) Os eosinófilos contêm grânulos específicos com enzimas lisossomais

c) Os neutrófilos têm função de fagocitose de bactérias nos tecidos

d) Os eosinófilos também são fagócitos, porém agem na corrente sanguínea

e) Basófilos contêm grânulos com heparina e histamina

8) É correto que dentre os agranulares:

a) Linfócitos e monócitos constituem essa população

b) Linfócitos pequenos são os menos abundantes e se caracterizam pela pequena quantidade de citoplasma

c) Linfócitos são os únicos leucócitos que retornam ao sangue depois da passagem pelos tecidos

d) Linfócitos T e B podem ser reconhecidos morfologicamente

e) Os monócitos têm origem na medula óssea e nos tecidos transformam-se em macrófagos

9) Quais as alternativas incorretas?

a) As plaquetas são corpúsculos anucleados que representam fragmentos do megacariócito da medula

b) Nos esfregaços as plaquetas aparecem isoladamente, porque raramente se aglutinam

c) O sistema canalicular aberto representa um conjunto de invaginações da membrana plasmática, importante para facilitar a liberação de moléculas ativas

d) A forma da plaqueta é mantida por elementos do citoesqueleto: microtúbulos, microfilamentos de actina e miosina

e) No granulômero os grânulos densos ou delta contêm ADP, ATP e serotonina; os grânulos alfa contêm fibrina pronta para a coagulação

10)É correto dizer que:

a) Hemostasia é um processo que envolve a parede do vaso, plaquetas e vários fatores do plasma

b) As plaquetas participam da hemostasia por meio de três fases de agregação: coagulação, retração e remoção

c) A fibrina forma uma rede 3D que aprisiona eritrócitos, leucócitos e plaquetas, dando origem ao coágulo

d) A hemofilia é uma doença hereditária que gera um defeito em uma das proteínas do plasma e impede a coagulação

e) A remoção do coágulo depende da inativação do plasminogênio

13 HEMOCITOPOESE

INTRODUÇÃO

Hemocitopoese é o processo contínuo e regulado de produção de células do sangue, que envolve renovação, proliferação, diferenciação e maturação celular. As células do sangue têm vida curta e são constantemente renovadas pela proliferação mitótica de

células localizadas nos órgãos hemocitopoéticos. As primeiras células sanguíneas do embrião surgem muito precocemente (em torno do 19º dia de gestação), no mesoderma do saco vitelino. Essa fase transiente da hemocitopoese, denominada mesoblástica, é caracterizada pelo desenvolvimento de eritroblastos primitivos (principalmente) e, em geral, ocorre no interior de vasos sanguíneos em desenvolvimento, prosseguindo até a 6ª semana de vida intrauterina (VIU). Entre a 4ª e a 6ª semana de VIU inicia-se a hemocitopoese definitiva, com a migração, para o fígado fetal, de células originadas dos vasos em desenvolvimento, da porção alantoide da placenta em desenvolvimento e da porção anterior do eixo aorta-gônada-mesonefro. Assim, o fígado funciona temporariamente como órgão hemocitopoético. Essa fase, denominada hepática, é caracterizada pelo desenvolvimento de eritroblastos, granulócitos e monócitos; além disso, as primeiras células linfoides e os megacariócitos aparecem. A hemocitopoese hepática, extravascular, é muito importante durante a vida fetal, com um pico de atividade em torno de 3 a 4 meses de gestação, declinando gradualmente até o nascimento. Outros órgãos em desenvolvimento, como baço, timo e linfonodos, também contribuem para a hemocitopoese, especialmente para a produção de linfócitos. Em contrapartida, no 2º mês de VIU, a clavícula já passa a se ossificar, e começa a formação de medula óssea hematógena (vermelha) em seu interior, dando início à fase medular da hemocitopoese. À medida que a ossificação pré-natal do restante do esqueleto avança, a medula óssea se torna cada vez mais importante como órgão hemocitopoético, alcançando um pico de atividade no período próximo ao nascimento.

Na vida pós-natal, os eritrócitos, granulócitos, linfócitos, monócitos e plaquetas originam-se a partir de células-tronco da

medula óssea vermelha. Conforme o tipo de glóbulo formado, o processo recebe os seguintes nomes: eritropoese, granulocitopoese, linfocitopoese, monocitopoese e megacariocitopoese. Essas células passam por diversos estágios de diferenciação e maturação na medula óssea antes de passarem para o sangue.

Os órgãos nos quais o desenvolvimento linfoide ocorre são classificados como primários (medula óssea e timo) e secundários (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). Todas as células são derivadas primariamente da medula óssea; linfócitos B diferenciam-se na medula, enquanto linfócitos T provêm de células que migram da medula para o timo e ali se diferenciam. Em órgãos linfoides secundários, como baço, linfonodos e agregados linfoides em diferentes órgãos, os linfócitos T e B proliferam-se intensamente, em geral estimulados por antígenos (ver Capítulo 14).

CÉLULAS-TRONCO, FATORES DE CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO

As células-tronco originam células-filhas, que seguem dois destinos: algumas permanecem como células-tronco, mantendo sua população (autorrenovação), e outras se diferenciam em outros tipos celulares com características específicas. Acredita-se que a decisão inicial pela autorrenovação ou diferenciação seja aleatória (modelo estocástico), enquanto a diferenciação posterior seria determinada por agentes reguladores no microambiente medular, de acordo com as necessidades do organismo (modelo indutivo).

Essa regulação ocorre via interações célula-célula ou por meio de fatores secretados (fatores de crescimento, citocinas) e resulta na amplificação ou repressão da expressão de determinados genes associados à diferenciação em linhagens múltiplas.

Conforme dados experimentais, as células-tronco são caracterizadas por: (1) capacidade de autorrenovação, (2) capacidade de produzir ampla variedade de tipos celulares e (3) capacidade de reconstituir o sistema hemocitopoético quando injetadas na medula de camundongos letalmente irradiados. Neste último caso, elas desenvolvem colônias de células hemocitopoéticas no baço dos camundongos receptores.

► Células-tronco pluripotentes

Admite-se que todas as células do sangue derivam de um único tipo celular da medula óssea, chamada, por isso, de célula-tronco pluripotente (Figura 13.1). Essas células se proliferam e formam duas linhagens: a das células linfoides, que forma linfócitos, e a das células mieloides, que origina eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas.

► Células progenitoras e células precursoras

A proliferação das células-tronco pluripotentes origina células-filhas com potencialidade menor – as células progenitoras multipotentes, que produzem as células precursoras (blastos). É nas células precursoras que as características morfológicas diferenciais das linhagens aparecem pela primeira vez (ver Figuras

13.1 e 13.2), pois as células-tronco pluripotentes e as progenitoras são indistinguíveis morfologicamente e se parecem com os linfócitos grandes. As células-tronco pluripotentes se multiplicam apenas o suficiente para manter sua população, que é reduzida. A frequência das mitoses aumenta muito nas células progenitoras e precursoras (Tabela 13.1), que produzem grande quantidade de células diferenciadas maduras (3×10^9 hemácias e $0,85 \times 10^9$ granulócitos/kg/dia) na medula óssea humana saudável. As células progenitoras, quando se dividem, podem originar outras células progenitoras e células precursoras, embora estas originem apenas células sanguíneas destinadas a amadurecer.

PARA SABER MAIS

As células-tronco hemocitopoéticas podem ser isoladas e caracterizadas usando-se (1) anticorpos fluorescentes que reconhecem antígenos específicos encontrados na superfície dessas células e (2) um aparelho denominado FACS (*fluorescence-activated cell sorter*). Esse aparelho separa as células fluorescentes (células-tronco marcadas) em um recipiente e as células não fluorescentes (que não são células-tronco) em outro. As células-tronco são estudadas também por técnicas experimentais realizadas *in vivo* (p. ex., injeção em receptores irradiados ou em animais portadores de diferentes patologias) ou in vitro (p. ex., cultura em meio semissólido, como a metilcelulose, para estudo da formação de colônias).

Estágios	Células-tronco	Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Morfologia inicial	Não distinguíveis morfologicamente; parecem linfócitos grandes		Começo da diferenciação morfológica	Diferenciação morfológica completa
Atividade mitótica	Baixa atividade mitótica; autorrenováveis; pouco numerosas na medula óssea	Grande atividade mitótica; autorrenováveis; mono ou bipolares; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Grande atividade mitótica; **não** autorrenováveis; monopotentes; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos	Não se multiplicam; frequentes na medula óssea e nos órgãos linfáticos

Células linfoides multipotentes
Migram para os órgãos linfoides
Célula pluripotente hematocitopoética
Célula mieloide multipotente (permanece na medula óssea)

Células progenitoras	Células precursoras (blastos)	Células maduras
Célula linfocítica formadora de colônia (LCFC)	Linfoblasto	Linfócitos T e B
Célula formadora de colônia eritrocítica (ECFC)	Eritroblasto	Hemácia ou eritrócito
Célula formadora do megacariócito	Megacarioblasto	Megacariócito
MGCFC; Célula monocítica formadora de colônia (MCFC)	Promonócito	Monócito
MGCFC; Célula granulocítica formadora de colônia (GCFC)	Mielócito neutrófilo	Granulócito neutrófilo
Célula eosinófila formadora de colônia (EoCFC)	Mielócito eosinófilo	Granulócito eosinófilo
Célula basofílica formadora de colônia	Mielócito basófilo	Granulócito basófilo

FIGURA 13.1 Esquema da diferenciação das células hemocitopoéticas, que estão ilustradas de maneira esquemática; seus tamanhos não estão em escala.

A hemocitopoese depende de microambiente adequado e de fatores de crescimento fornecidos pelas células do estroma dos órgãos hemocitopoéticos. Esses fatores, denominados fatores de crescimento hemocitopoéticos, regulam a proliferação, a diferenciação e a apoptose de células imaturas, assim como a atividade funcional de células maduras. Dentre eles, encontram-se pelo menos 18 diferentes interleucinas (IL), diversas citocinas (p. ex., interferona) e fatores estimuladores de colônias (CSF, *colony stimulating factors*) (Tabela 13.2). Embora um fator de crescimento em particular possa mostrar especificidade para determinada linhagem (ver Tabela 13.2), ele é geralmente capaz de influenciar outras linhagens também, atuando sinergicamente com outros fatores. Por exemplo, embora o fator estimulador de colônias granulocíticas (G-CSF) estimule a proliferação de progenitores de granulócitos, ele atua sinergicamente com a IL-3 para aumentar a formação de megacariócitos.

De maneira geral, os fatores de crescimento hemocitopoéticos podem ser divididos em fatores multipotentes, que atuam precocemente, e fatores que atuam tardiamente, mais específicos para cada linhagem.

Uma visão panorâmica da hemocitopoese (ver Tabela 13.1) mostra que, neste processo, o potencial de diferenciação e a capacidade de autorrenovação diminuem gradualmente. A resposta mitótica aos fatores de crescimento alcança seu máximo no meio do processo; daí em diante, acentuam-se as características morfológicas da célula e aumenta sua atividade funcional.

MEDULA ÓSSEA

A medula óssea é um órgão difuso, porém volumoso e muito ativo. No adulto saudável, produz, por dia, cerca de 2,5 bilhões de eritrócitos, 2,5 bilhões de plaquetas e 1 bilhão de granulócitos por quilo de peso corporal. Essa produção é ajustada com grande precisão às necessidades do organismo.

Proeritroblasto

Célula-tronco

Mieloblasto

Eritroblasto basófilo

Promielócito neutrófilo

Promielócito basófilo

Promielócito eosinófilo

Eritroblasto policromático

Mielócito neutrófilo

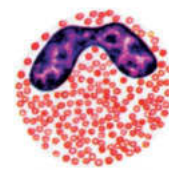
Mielócito eosinófilo

Mielócito basófilo

Eritroblasto ortocromático

Metamielócito neutrófilo

Reticulócito

Neutrófilo com núcleo em bastão ou bastonete

Metamielócito eosinófilo

Hemácia

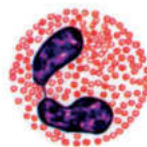
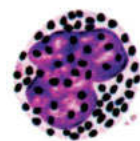
Neutrófilo maduro

Eosinófilo maduro

Basófilo maduro

FIGURA 13.2 Diversas fases de maturação das linhagens eritrocítica e granulocítica. As linhagens linfocítica e megacariocítica, também derivadas da célula-tronco pluripotente da medula óssea vermelha, não estão representadas. As células foram desenhadas conforme aparecem nos esfregaços corados pelas misturas usuais para esfregaços de sangue, exceto o reticulócito, que está corado também pelo azul de cresil brilhante. Esse corante precipita o ácido ribonucleico (RNA) do reticulócito, dando origem a filamentos que aparecem em azul.

Tabela 13.1

Modificações nas propriedades das células hemocitopoéticas durante a diferenciação.

Tabela 13.2

Alguns fatores de crescimento hemocitopoéticos.

Nome	Células produtoras	Principais atividades biológicas
G-CSF	Macrófago Endotélio Fibroblasto	Estimula a formação e o metabolismo de granulócitos (*in vivo* e *in vitro*), principalmente neutrófilos Estimula macrófagos, células endoteliais,

		fibroblastos e células leucêmicas mieloides
GM-CSF	Linfócitos T e B Endotélio Fibroblasto Macrófago	Estimula a formação de granulócitos, monócitos e células dendríticas, *in vivo* e *in vitro* Estimula células leucêmicas mieloides
M-CSF	Macrófago Endotélio Fibroblasto Linfócitos T e B	Estimula a formação de monócitos e células dendríticas Aumenta a atividade dos macrófagos contra células cancerosas (*in vitro*)
Interleucina-3 (IL-3)	Linfócito T	Estimula, *in vivo* e *in vitro*, a produção de células mieloides, eritrócitos e megacariócitos
Eritropoetina (EPO)	Células intersticiais do córtex renal externo	Estimula, *in vivo* e *in vitro*, a produção de eritrócitos
Trombopoetina (TPO)	Células intersticiais do rim, fígado, baço e medula óssea	Estimula a formação de megacariócitos

HISTOLOGIA APLICADA

Na prática médica, os fatores de crescimento têm sido utilizados para tratar doenças que afetam a medula óssea. Eles aumentam o número de células hematógenas na medula e o número de células no sangue circulante. Esses fatores têm sido úteis para corrigir a quantidade de células sanguíneas diminuídas por radioterapia e por quimioterapia, por exemplo. São usados também para aumentar a eficiência dos transplantes de medula óssea, pelo estímulo das mitoses, e para aumentar as defesas imunológicas em pacientes com câncer, doenças infecciosas e imunodeficiências.

As doenças da hemocitopoese são causadas, geralmente, por aumento ou diminuição da produção de células-tronco, com a consequente superprodução ou subprodução de células das

linhagens hemocitopoéticas. Um único tipo ou vários tipos de células-tronco podem ser afetados, podendo haver diminuição de um tipo de célula madura e simultâneo aumento de outro tipo. Um exemplo são as leucemias, nas quais ocorre formação excessiva de leucócitos anormais.

A medula óssea é encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos (Figura 13.3). Distinguem-se a medula óssea vermelha (hematógena), que deve sua cor a numerosos eritrócitos em diversos estágios de maturação, e a medula óssea amarela, rica em células adiposas e que não produz células sanguíneas. No recém-nascido, toda a medula óssea é vermelha e, portanto, ativa na produção de células do sangue. Com o avançar da idade, porém, a maior parte da medula óssea transforma-se progressivamente na variedade amarela. No adulto, a medula vermelha é observada apenas no esterno, nas vértebras, nas costelas e na díploe dos ossos do crânio; no adulto jovem (por volta de 18 anos de idade), é vista nas epífises proximais do fêmur e do úmero. A medula amarela ainda retém células-tronco e, em certos casos, como hemorragias, hemólise, inflamação, alguns tipos de intoxicação e irradiação, pode transformar-se em medula óssea vermelha e voltar a produzir células do sangue.

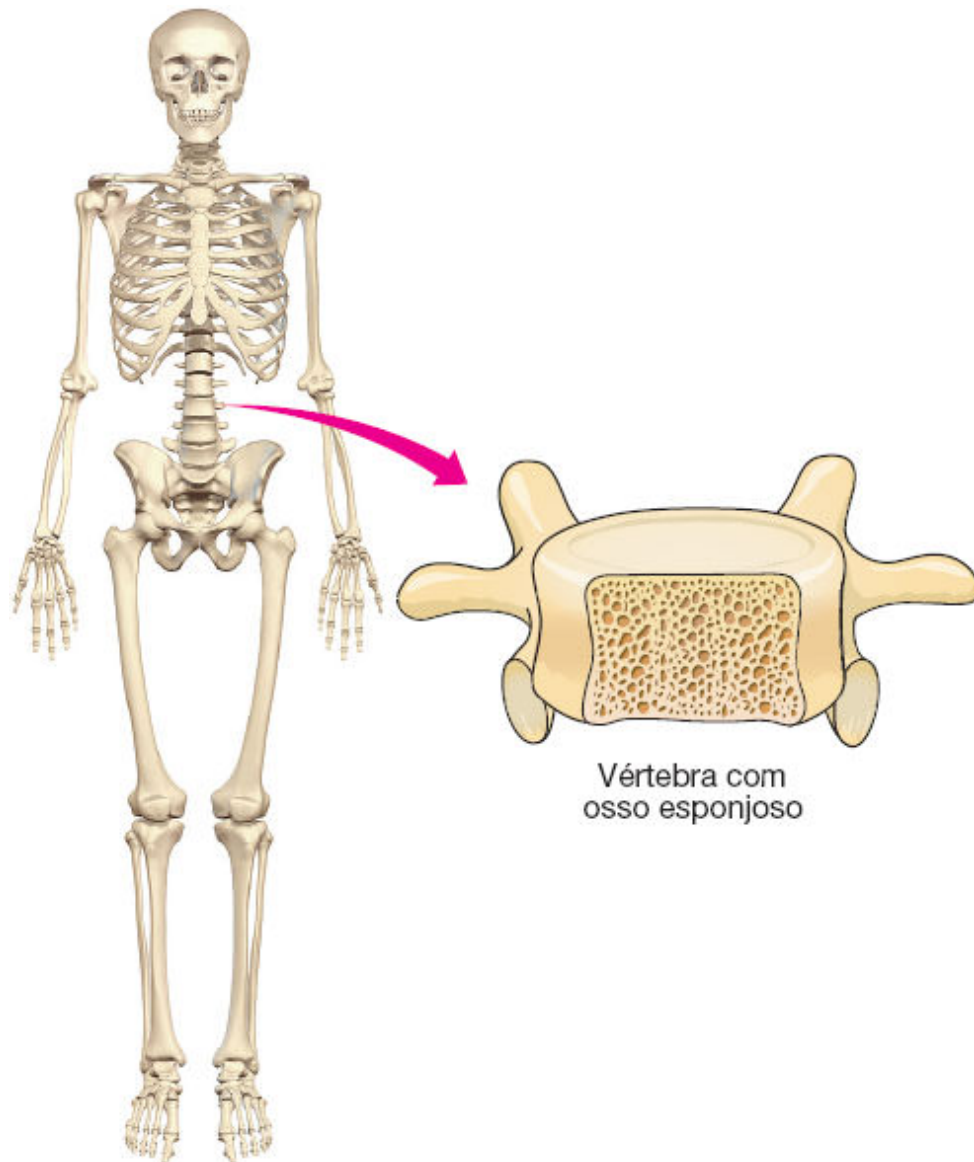



FIGURA 13.3 Distribuição da medula óssea vermelha (hematógena) no adulto. Esse tipo de medula óssea tende a se localizar no osso esponjoso. (Reproduzida, com autorização, de Krstić, 1991.)

HISTOLOGIA APLICADA

Medula óssea | Fonte de células-tronco para outros tecidos

Ao contrário do que sugeriam observações mais antigas, a medula óssea contém muitas células-tronco que podem produzir diversos tecidos, e não apenas células sanguíneas. Com seu grande potencial de diferenciação, essas células tornam possível a produção de células especializadas que não são rejeitadas pelo organismo, porque se originam da medula da mesma pessoa.

Depois de coletadas da medula óssea e isoladas por meio de marcadores específicos, as células-tronco são cultivadas em meio que dirige a diferenciação para originar as células especializadas que se deseja transplantar. Essas células são, então, utilizadas para substituir aquelas de que o paciente necessita. Nesse caso, o doador e o receptor são a mesma pessoa, e existe total histocompatibilidade, o que exclui qualquer possibilidade de rejeição. Apenas 0,001 a 0,01% das células isoladas por gradiente de densidade a partir de um aspirado de medula óssea são células-tronco; no entanto, seu número aumenta em 500 vezes em um período de 12 horas de cultura *in vitro*.

Embora esses estudos estejam ainda em desenvolvimento, os resultados parecem promissores. O uso de células-tronco provenientes da medula tem oferecido alguns benefícios clínicos a pacientes com osteogênese imperfeita e infarto do miocárdio, por exemplo. Tais benefícios têm sido atribuídos a dois mecanismos de ação, ainda não totalmente esclarecidos: efeito parácrino de fatores secretados pelas células-tronco e diferenciação das células-tronco in situ para reposição do tecido lesionado. Em contrapartida, faltam resultados mais precisos.

Um aspecto interessante do uso de células-tronco de adultos com o intuito de promover a regeneração tecidual é a ausência de conflitos éticos e técnicos, frequentemente associados à obtenção de células-tronco a partir de embriões.

► Medula óssea vermelha

A medula óssea vermelha (Figura 13.4) é constituída por células reticulares, associadas a fibras reticulares (colágeno tipo III). Essas células e fibras formam uma rede percorrida por numerosos capilares sinusoides, os quais se originam de capilares no endósteo e terminam em um grande vaso central, cujo sangue desemboca na circulação sistêmica venosa por meio de veias emissárias. Artérias também são encontradas na medula, principalmente na região cortical, próxima do endósteo. A inervação da medula consiste principalmente em fibras nervosas mielínicas e amielínicas existentes na parede das artérias. Algumas fibras amielínicas terminam em regiões de hemocitopoese, e alguns neurotransmissores (p. ex., substância P) contribuem para a regulação deste processo.

O endotélio dos capilares e as células reticulares são fontes de citocinas hemocitopoéticas. A hemocitopoese ocorre nos espaços entre capilares e células reticulares, sendo regulada por citocinas estimulatórias e inibitórias, contatos intercelulares e proteínas da matriz extracelular existentes nesse estroma. Neste ambiente especial, células-tronco proliferam e diferenciam-se em todos os tipos de células do sangue (ver Figuras 13.2, 13.4 e 13.5). Células adiposas ocupam aproximadamente 50% da medula óssea

vermelha no indivíduo adulto. O aumento do tecido adiposo continua gradualmente com o envelhecimento.

Os adipócitos medulares se desenvolvem a partir de células fibroblastoides, provavelmente células reticulares. Diferentemente de outros adipócitos do organismo, os medulares são relativamente resistentes à lipólise promovida pelo jejum prolongado. A matriz extracelular, além de colágeno dos tipos I e III, contém fibronectina, laminina, tenascina, trombospondina, vitronectina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Várias dessas moléculas e outra com afinidade para células, a hemonectina, interagem com receptores celulares, fixando temporariamente as células e interferindo positivamente ou negativamente na função de diferentes citocinas. Essas interações formam nichos (microrregiões) especializados que podem facilitar o desenvolvimento de linhagens sanguíneas específicas, favorecer a sobrevivência de células-tronco ou a quiescência celular. A medula apresenta microrregiões, nas quais predomina um mesmo tipo de glóbulo sanguíneo em diversas fases de maturação.

A liberação de células maduras da medula para o sangue ocorre por migração através do endotélio, próximo das junções intercelulares. De modo geral, o processo de maturação envolve a perda de receptores de adesão célula-célula e célula-matriz, podendo ser controlada por fatores de liberação, moléculas produzidas em resposta às necessidades do organismo. Diferentes linhagens sanguíneas podem responder de maneira diferenciada a esses fatores. A Figura 13.5 ilustra a passagem de células da medula óssea para o sangue (liberação).

PARA SABER MAIS

Além de produzir as células do sangue, a medula óssea armazena ferro sob a forma de ferritina e de hemossiderina, principalmente no citoplasma dos macrófagos. A ferritina é constituída pelo ferro ligado a uma proteína de peso molecular 480 mil dáltons (Da), denominada apoferritina. A hemossiderina é um complexo heterogêneo que contém ferro, apoferritina e outras proteínas, além de glicídios, lipídios e outras moléculas. Outra função da medula óssea vermelha é a destruição de eritrócitos envelhecidos.

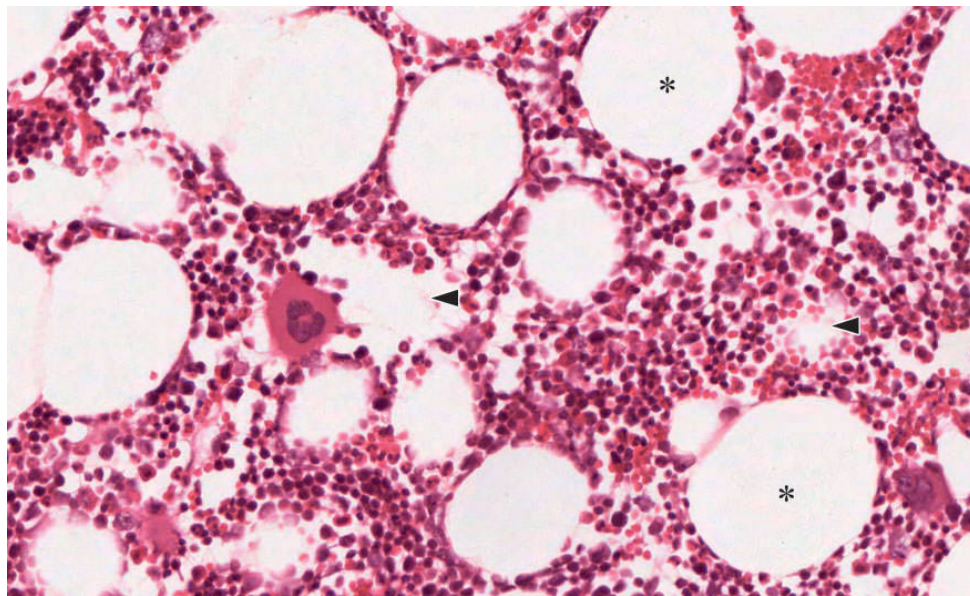



FIGURA 13.4 Corte de medula óssea vermelha (hematógena) mostrando capilares sinusoides (*pontas de seta*) e células adiposas (*asteriscos*). (Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.)

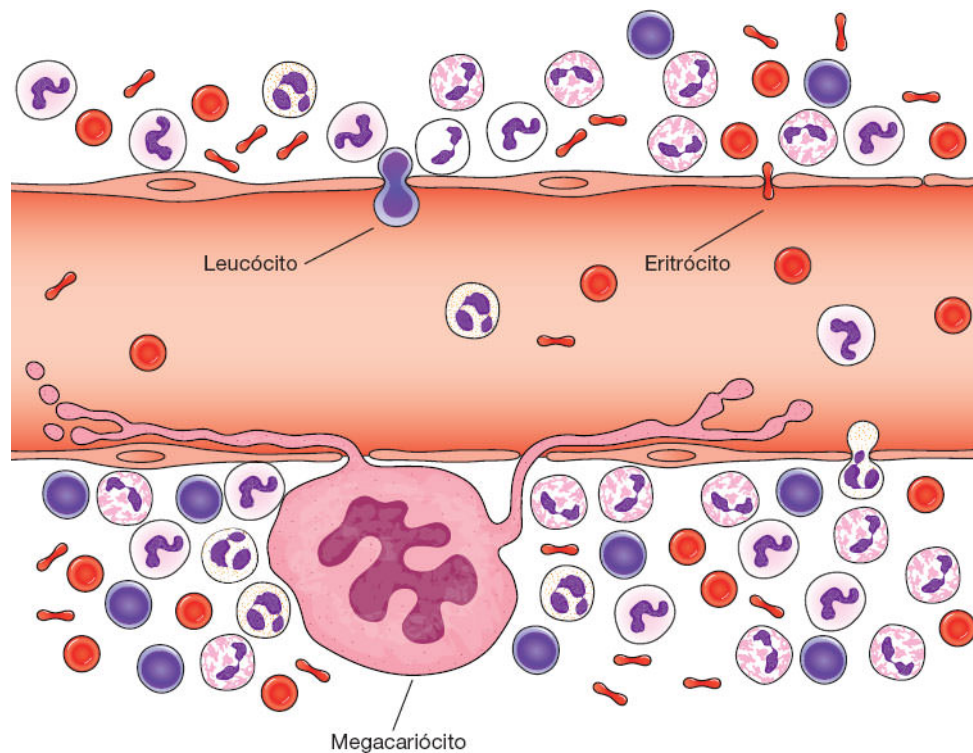



FIGURA 13.5 Diagrama mostrando a passagem de plaquetas, eritrócitos e leucócitos através da parede de um sinusoide da medula. Os megacariócitos formam prolongamentos delgados que penetram no lúmen vascular, no qual suas extremidades se fragmentam, originando as plaquetas. Os leucócitos, pela ação dos fatores de liberação e graças à sua movimentação ameboide, atravessam facilmente a parede capilar por entre as células endoteliais.

MATURAÇÃO DOS ERITRÓCITOS

Célula madura é a que alcançou um estágio de diferenciação que lhe possibilita exercer todas as suas funções especializadas. O processo básico da maturação da série eritrocítica ou vermelha é a síntese de hemoglobina e a formação de um corpúsculo pequeno e bicôncavo, que oferece o máximo de superfície para as trocas de oxigênio. A diferenciação dos eritrócitos ocorre em nichos que contêm macrófagos no seu estroma central e células eritrocíticas

em desenvolvimento ao seu redor. Esses macrófagos estabelecem contatos com as células eritrocíticas, regulam sua proliferação e fagocitam as células defeituosas e os núcleos extruídos durante o processo de maturação.

De acordo com seu grau de maturação, as células eritrocíticas são chamadas de: proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromáticos, eritroblastos ortocromáticos (ou acidófilos), reticulócitos e hemácias (ver Figura 13.2).

O proeritroblasto é uma célula grande (22 a 28 μm) que apresenta todos os elementos característicos de uma célula que sintetiza intensamente proteínas. O núcleo é esférico, central, tem cromatina com estrutura delicada e um ou dois nucléolos grandes. O citoplasma é intensamente basófilo, com uma região clara ao redor do núcleo. A microscopia eletrônica mostra que o halo perinuclear contém mitocôndrias, o complexo de Golgi e um par de centríolos. O restante do citoplasma contém numerosos polirribossomos, mas o retículo endoplasmático é pouco desenvolvido.

As proteínas sintetizadas pelo proeritroblasto destinam-se principalmente a reconstituir o tamanho da célula, que se divide ativamente. Há também síntese de hemoglobina, que pode ser demonstrada por microespectrofotometria. Nesse estágio, a quantidade de hemoglobina é pequena para ser detectada pelas técnicas de coloração.

O ferro é levado para os proeritroblastos e os outros eritroblastos pela transferrina, uma proteína plasmática transportadora de ferro. Os eritroblastos contêm receptores para transferrina na membrana. Após se combinarem, o complexo receptor-transferrina penetra o citoplasma por endocitose.

O eritroblasto basófilo é uma célula menor do que a anterior. A cromatina é condensada em grânulos grosseiros, e não há nucléolos visíveis.

O eritroblasto policromático é uma célula ainda menor, com um núcleo contendo cromatina mais condensada. Ele contém hemoglobina em quantidade suficiente para aparecer uma acidofilia citoplasmática (cor-de-rosa), que, somada à basofilia ainda existente, confere uma coloração cinza ao citoplasma dessa célula.

O eritroblasto ortocromático ou acidófilo tem um diâmetro de 8 a 10 µm, e seu núcleo, com cromatina muito condensada, é picnótico. Em função de sua riqueza em hemoglobina, o citoplasma do eritroblasto ortocromático é acidófilo (Figura 13.6), podendo apresentar traços de basofilia devido aos restos de RNA. A Figura 13.7 mostra eritroblastos em diferentes fases de maturação, com uma condensação progressiva da cromatina.

A microcinematografia mostrou que, em certo momento, o eritroblasto ortocromático começa a emitir uma série de saliências citoplasmáticas, uma delas contendo o núcleo, que é expelido, levando ao seu redor uma delgada camada de citoplasma (Figura 13.8). A parte anucleada, que passa a ser chamada de reticulócito, apresenta algumas mitocôndrias e muitos polirribossomos, que ainda sintetizam hemoglobina. Uma vez que os polirribossomos não podem ser renovados, devido à ausência do núcleo celular, a síntese proteica cessa dentro de pouco tempo.

Nos esfregaços de sangue corados pelos métodos usuais, o reticulócito aparece como um corpúsculo maior do que o eritrócito, medindo cerca de 9 µm de diâmetro. O reticulócito também difere do eritrócito por conter vestígios de RNA, mostrando uma basofilia homogênea, superposta à intensa acidofilia da hemoglobina.

Quando os reticulócitos são tratados por certos corantes, como azul de cresil, suas ribonucleoproteínas precipitam, formando um retículo corado em azul (ver Figura 13.2). Os reticulócitos saem da medula óssea e vão para o sangue, onde permanecem por pouco mais de 1 dia antes de se tornarem eritrócitos maduros; por esse motivo, sua porcentagem no sangue de adultos normais é baixa (cerca de 0,5 a 2,5% do total de hemácias).

PARA SABER MAIS

Durante a eritropoese, fatores reguladores como GM-CSF e IL-3 são muito importantes, especialmente nas etapas iniciais. O hormônio eritropoetina (ver Tabela 13.2), produzido e secretado por células intersticiais renais, previne a apoptose de precursores e é essencial para a diferenciação, estimulando a síntese de hemoglobina. Além disso, a eritropoetina estimula a saída precoce de reticulócitos da medula para o sangue. Um estímulo para que as células renais secretem eritropoetina é a baixa tensão de O_2 no sangue.

GRANULOCITOPOESE

No processo de maturação dos granulócitos ocorrem modificações citoplasmáticas caracterizadas pela síntese de muitas proteínas, que são acondicionadas em dois tipos de grânulos, os azurófilos e os específicos. As proteínas desses grânulos são produzidas no retículo endoplasmático granuloso e recebem o acabamento final e o endereçamento no complexo de Golgi, em dois estágios sucessivos (Figura 13.9). O primeiro estágio resulta

na produção de grânulos azurófilos, que se coram pelos corantes básicos das misturas usuais (Giemsa, Wright) e contêm enzimas do sistema lisossomal. No segundo estágio, ocorre uma modificação na atividade sintética da célula, com a produção das proteínas dos grânulos específicos. Estes contêm diferentes proteínas, conforme o tipo de granulócito (ver Capítulo 12, *Células do Sangue*). As modificações morfológicas que têm lugar durante a maturação estão apresentadas nas Figuras 13.2, 13.10 e 13.11.

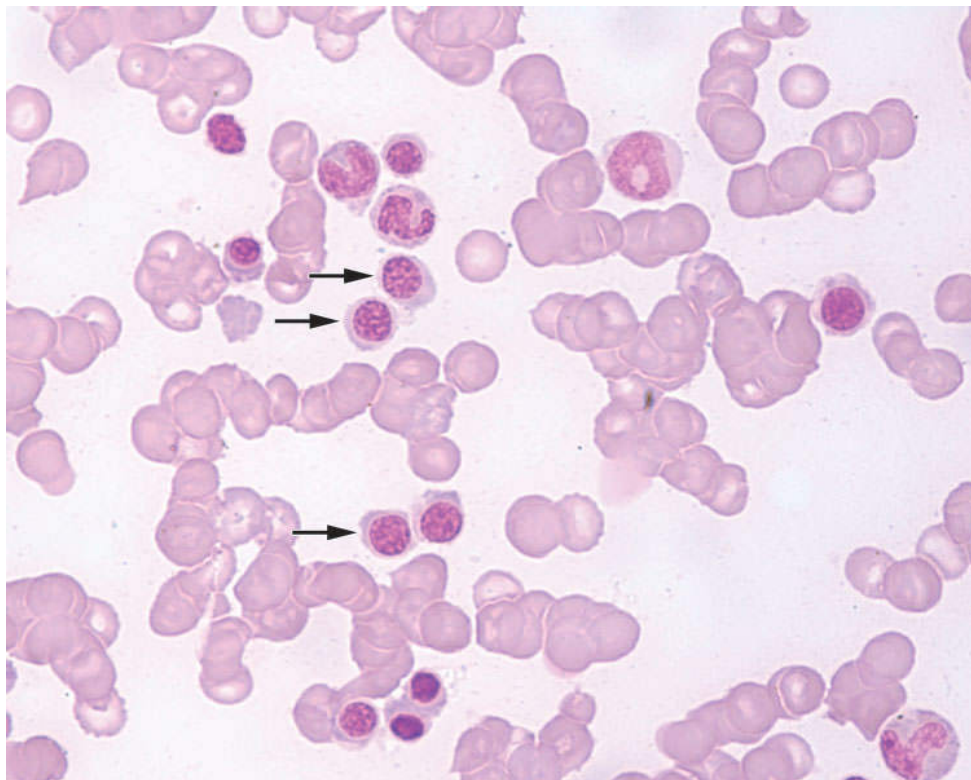



FIGURA 13.6 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, diversos eritroblastos ortocromáticos (*setas*). A palavra “ortocromático” significa “de coloração normal” ou de “coloração correta”, referindo-se à coloração do citoplasma. Significa que o citoplasma já está com a coloração de uma hemácia totalmente formada, faltando apenas a expulsão do núcleo. (Coloração de Leishman. Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia On-line [www.icb.usp.br/mol].)

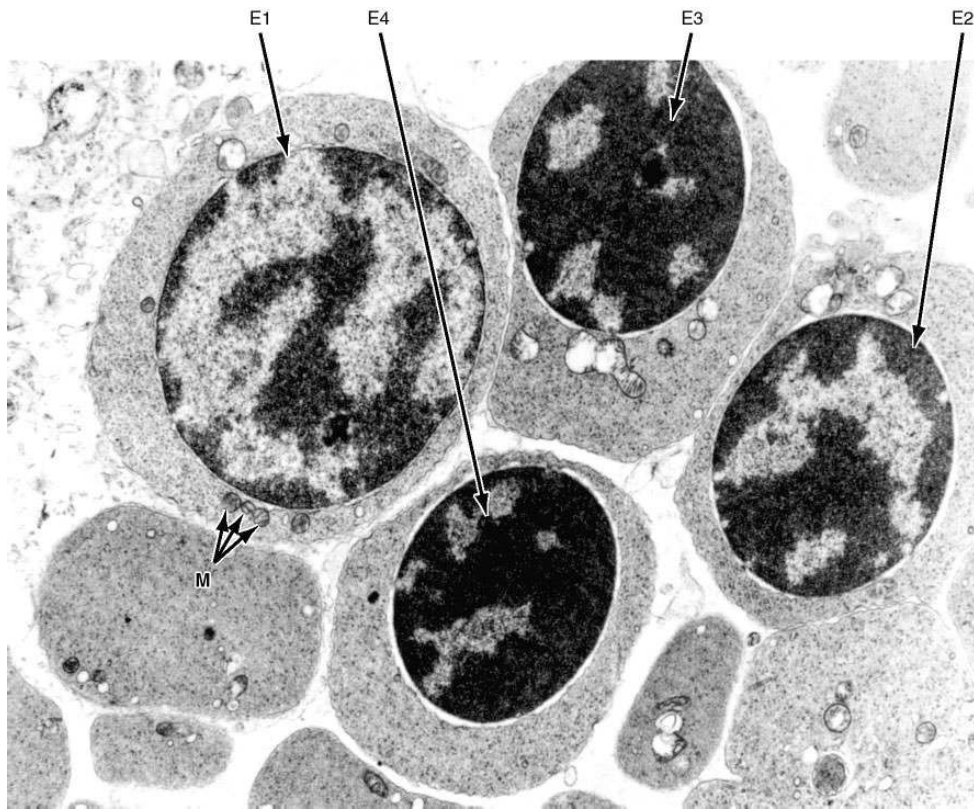



FIGURA 13.7 Micrografia eletrônica de medula óssea vermelha. Aparecem eritroblastos em diversas fases de maturação, indicados sucessivamente por E1, E2, E3 e E4. À medida que a célula amadurece, a cromatina torna-se mais condensada, e o citoplasma, mais denso aos elétrons, devido ao acúmulo de hemoglobina. M: mitocôndrias. (11.000×.)

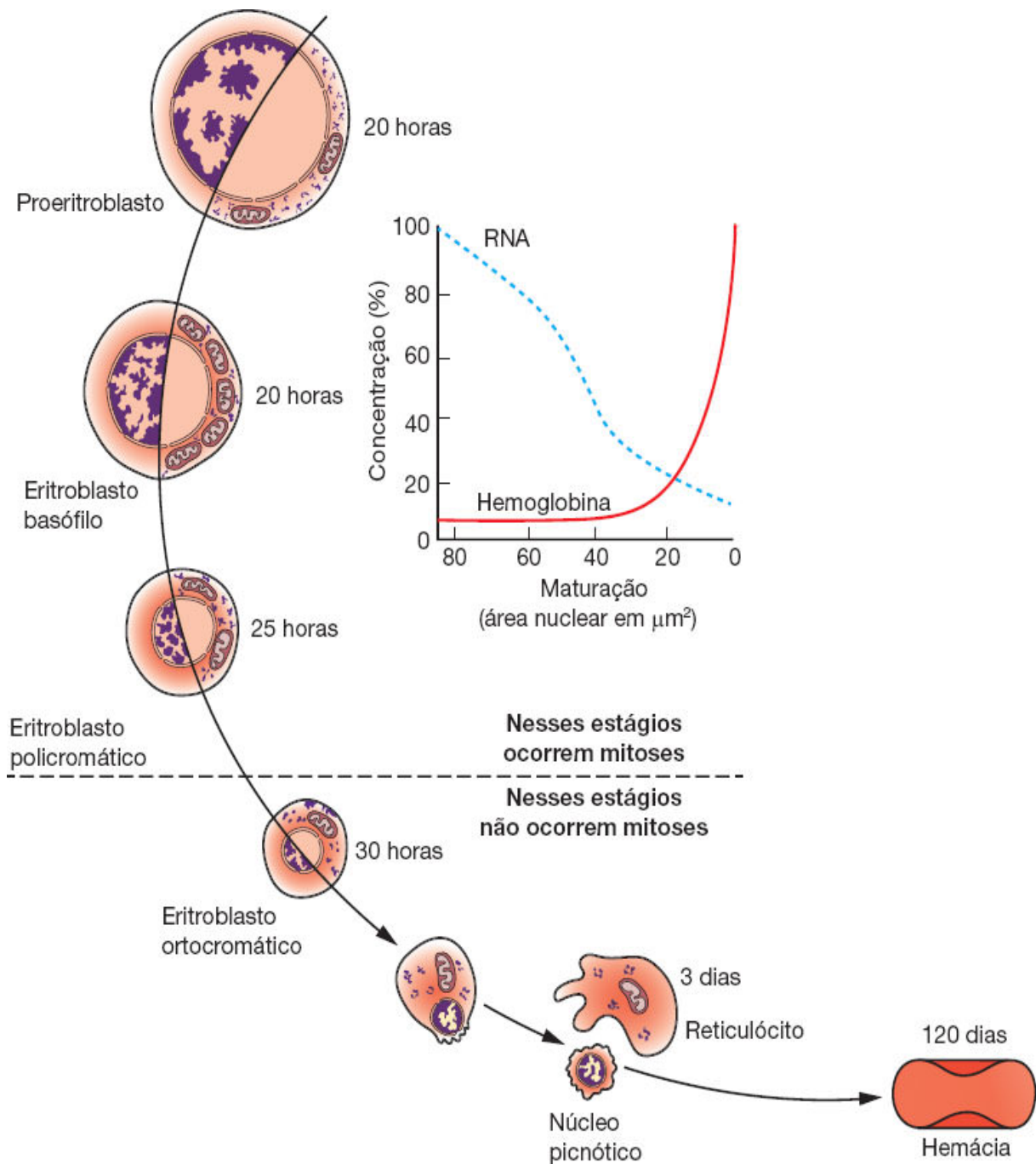



FIGURA 13.8 Esquema do processo de maturação das células da linhagem eritrocítica. O pontilhado citoplasmático fino representa a hemoglobina, cuja concentração aumenta com o amadurecimento da célula. Ao mesmo tempo, o volume nuclear diminui, o nucléolo desaparece e a cromatina torna-se mais condensada. As quantidades máximas de hemoglobina e de RNA foram indicadas como 100% nas curvas que mostram a variação dessas substâncias durante a maturação do eritrócito. O tempo gasto desde o aparecimento do

proeritroblasto até a entrada do reticulócito na circulação é de aproximadamente 7 dias.

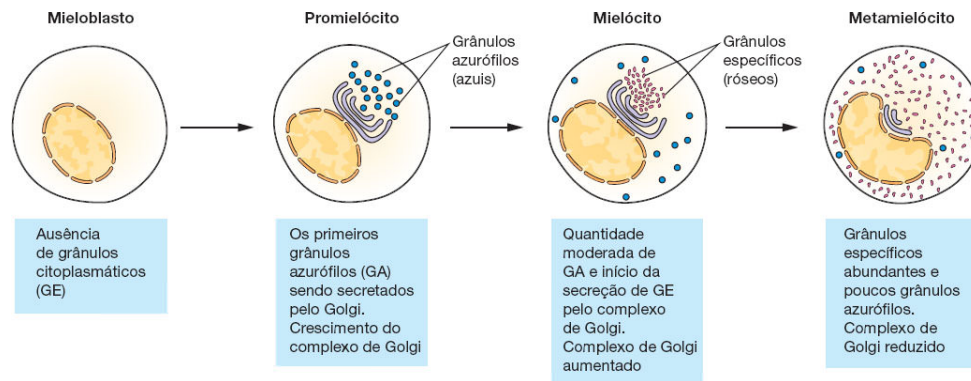



FIGURA 13.9 A ilustração mostra a sequência de maturação dos granulócitos. Grânulos azurófilos *em azul*, grânulos específicos *na cor rosa*.

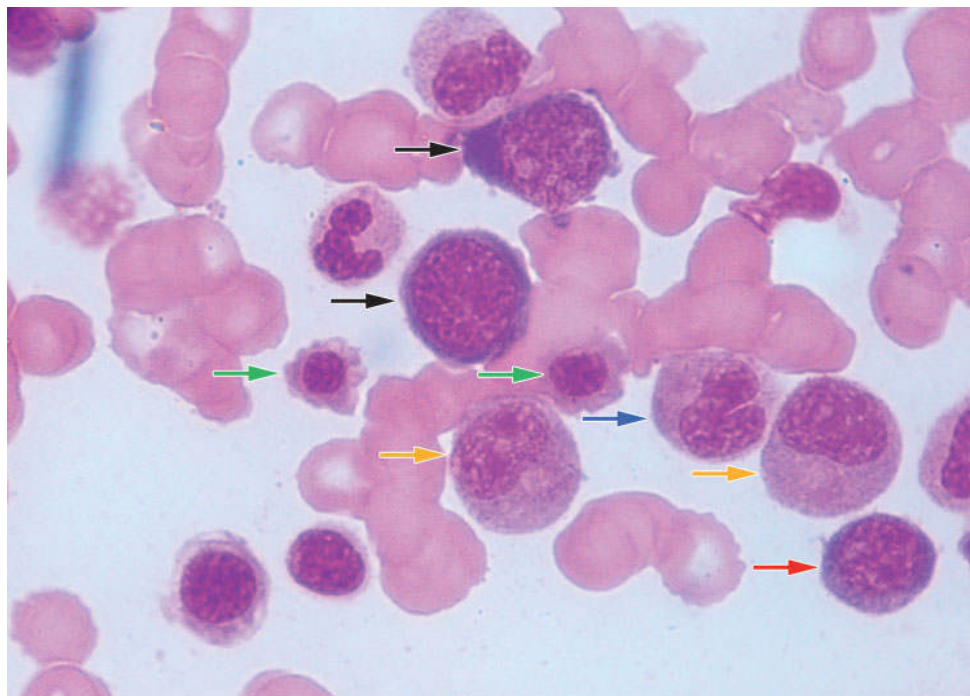



FIGURA 13.10 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica observam-se proeritroblastos (*setas pretas*), células grandes com núcleo volumoso e citoplasma intensamente basófilo; um eritroblasto basófilo (*seta vermelha*), um pouco maior que as hemácias, apresentando citoplasma basófilo; e eritroblastos policromáticos (*setas verdes*), células pequenas com citoplasma de cor misturada entre cor-de-rosa e azul. Da linhagem granulocítica observam-se alguns mielócitos (*setas amarelas*), células grandes, apresentando núcleo chanfrado (endentado) e grânulos discretos no citoplasma; e também um metamielócito neutrófilo (*seta azul*), célula menor que o mielócito, com núcleo ainda mais endentado. (Coloração de Leishman. Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia On-line [www.icb.usp.br/mol].)

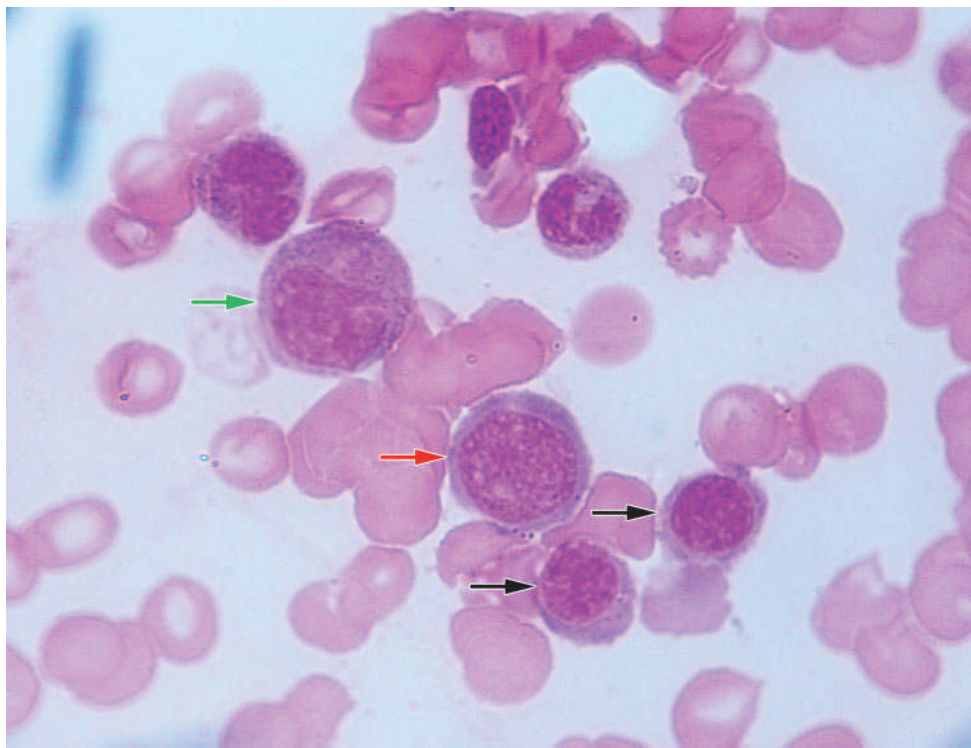



FIGURA 13.11 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, eritroblastos policromáticos (*setas pretas*). Da linhagem granulocítica, um mieloblasto (*seta vermelha*), célula grande de núcleo esférico com cromatina frouxa, apresentando citoplasma levemente basófilo; e um promielócito neutrófilo (*seta verde*), célula grande com núcleo levemente endentado, apresentando citoplasma levemente

basófilo. (Coloração de Leishman. Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia On-line [www.icb.usp.br/mol].)

MATURAÇÃO DOS GRANULÓCITOS

O mieloblasto é a célula mais imatura já determinada para formar exclusivamente os três tipos de granulócitos (ver Figura 13.2). Quando surgem granulações citoplasmáticas específicas nessa célula, ela passa a ser chamada de promielócito neutrófilo, eosinófilo ou basófilo, conforme o tipo de granulação existente. Os estágios seguintes de maturação são o mielócito, o metamielócito, o granulócito com núcleo em bastão e o granulócito maduro (neutrófilo, eosinófilo e basófilo).

O mieloblasto é uma célula com citoplasma basófilo e que contém grânulos azurófilos. Seu núcleo é grande, esférico, com cromatina muito delicada e um ou dois nucléolos.

O promielócito é menor do que o mieloblasto. O núcleo é esférico e, às vezes, com uma reentrância. A cromatina é mais grosseira do que na célula anterior, e os nucléolos são visíveis nos esfregaços corados pelas misturas tipo Romanowsky.

Quando comparado com o mieloblasto, o citoplasma do promielócito é mais basófilo e contém grânulos específicos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) ao lado das granulações azurófilas.

O núcleo do mielócito pode ser esférico ou em forma de rim, e a cromatina é grosseira. Desaparece a basofilia citoplasmática e aumenta a quantidade de grânulos específicos, formando-se os

mielócitos neutrófilos (ver Figuras 13.10 a 13.13), basófilos e eosinófilos (ver Figura 13.13).

O metamielócito caracteriza-se por ter núcleo com uma chanfradura profunda, que indica o início do processo de formação dos lóbulos. As modificações que caracterizam os metamielócitos são difíceis de identificar no granulócito basófilo; por isso, o metamielócito basófilo não costuma ser descrito.

Antes de adquirir a forma nuclear lobulada típica da célula madura, o granulócito neutrófilo passa por uma fase intermediária, chamada de neutrófilo com núcleo em bastonete ou simplesmente bastonete, na qual o núcleo tem a forma de um bastão recurvado (ver Figura 13.2). Uma vez que sua identificação é difícil, não se descreve nem o basófilo nem o eosinófilo com núcleo em bastão.

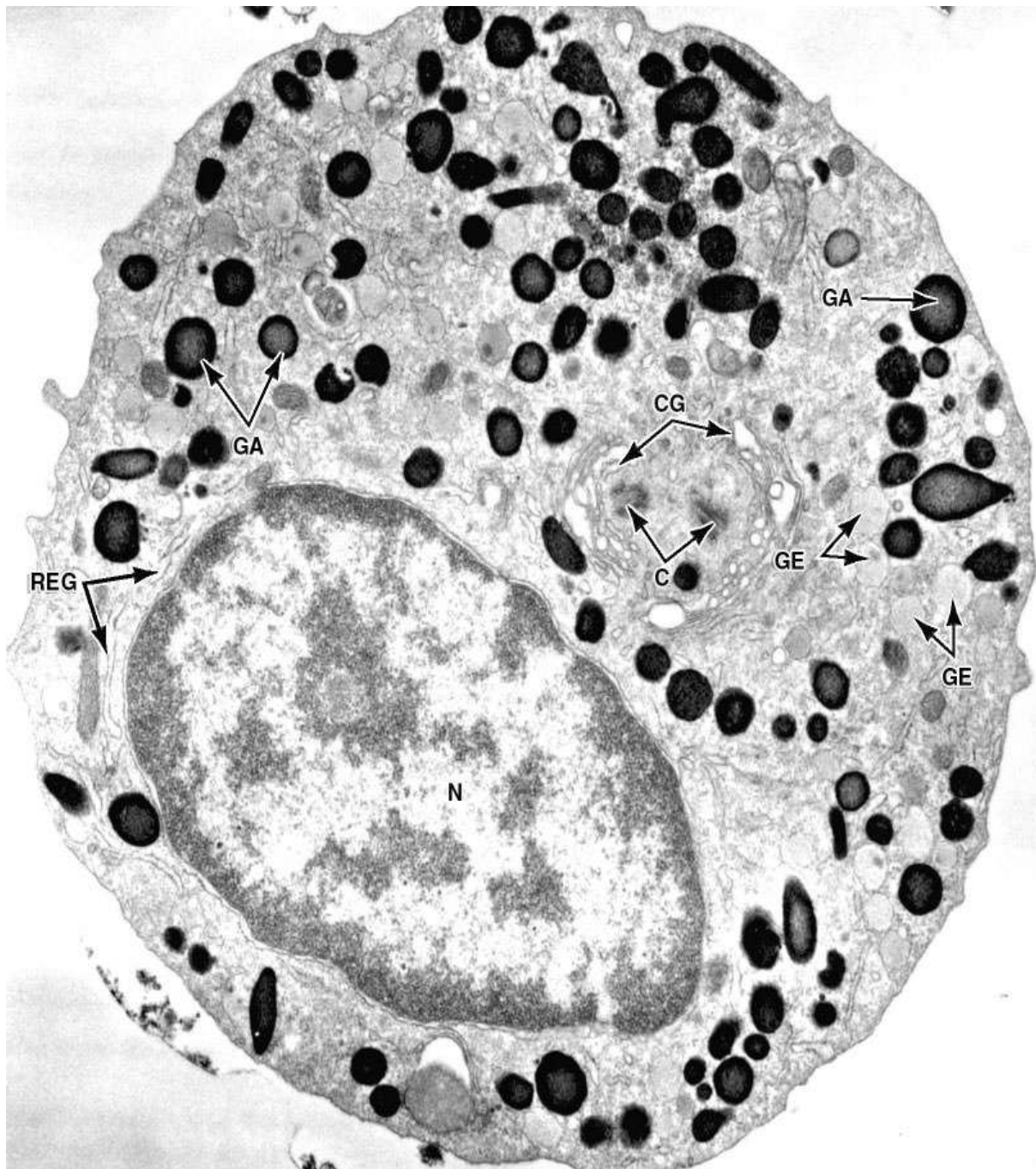



FIGURA 13.12 Mielócito neutrófilo humano submetido à técnica citoquímica para demonstração de peroxidase e examinado ao microscópio eletrônico. Nessa fase a célula contém dois tipos de grânulos: os grânulos azurófilos (GA), grandes e contendo peroxidase, e os grânulos específicos (GE), menores, que não contêm peroxidase. O retículo endoplasmático granuloso (REG), as cisternas do complexo de Golgi (CG), localizadas próximo ao centríolo (C), e o núcleo (N) também são visíveis. (15.000×. Cortesia de D.F. Bainton.)

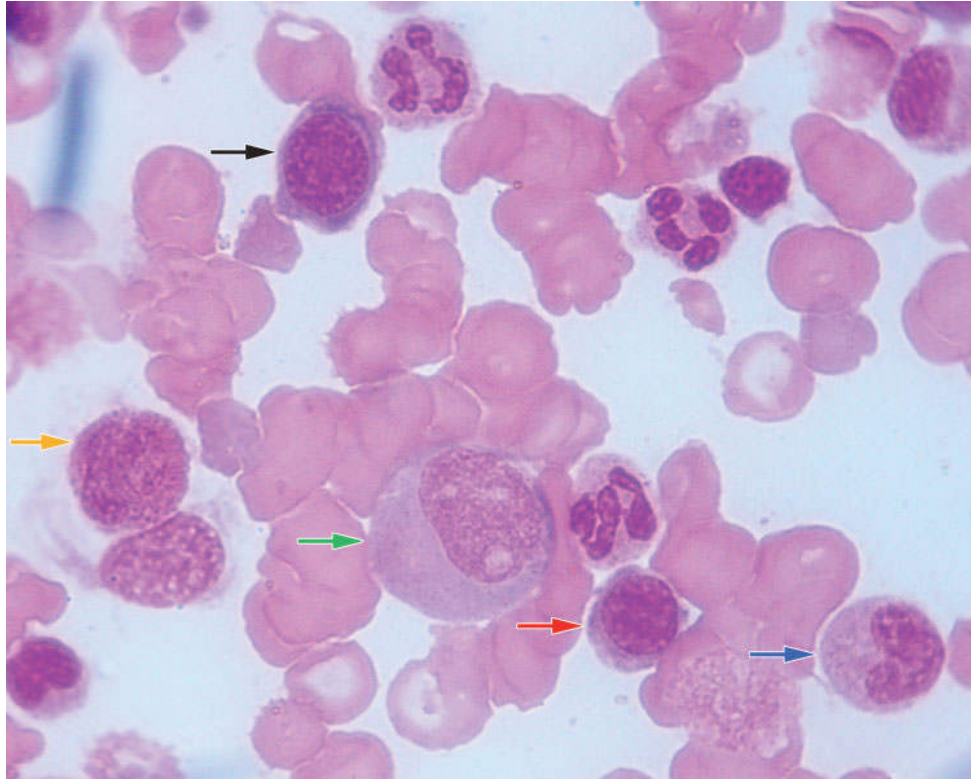



FIGURA 13.13 Hemocitopoese. Da linhagem eritrocítica, um eritroblasto basófilo (*seta preta*) e um eritroblasto policromatófilo (*seta vermelha*). Da linhagem granulocítica, um mielócito (*seta verde*), um metamielócito eosinófilo (*seta amarela*) e um metamielócito neutrófilo (*seta azul*). O metamielócito eosinófilo é uma célula pequena, com grânulos eosinófilos evidentes no citoplasma. (Coloração de Leishman. Grande aumento. Cortesia de Paulo A. Abrahamsohn, Microscopia On-line [www.icb.usp.br/mol].)

CINÉTICA DA PRODUÇÃO DE NEUTRÓFILOS

A cinética dos neutrófilos é mais bem conhecida do que a dos outros granulócitos, principalmente porque são mais numerosos no sangue e, portanto, mais fáceis de estudar. O tempo total gasto desde o aparecimento do mieloblasto até o final de sua maturação,

que leva à penetração de neutrófilos no sangue, é de aproximadamente 11 dias. Durante o processo, ocorrem cinco divisões mitóticas. Alguns fatores de crescimento hemocitopoéticos importantes para o desenvolvimento de neutrófilos são GM-CSF, SCF (fator de célula-tronco) e G-CSF.

Durante sua maturação, os neutrófilos passam por diversos compartimentos anatômicos e funcionais (Figura 13.14): (1) compartimento medular de formação, que pode ser subdividido em compartimento mitótico (aproximadamente 3 dias), no qual os novos neutrófilos são produzidos, e compartimento de amadurecimento (aproximadamente 4 dias); (2) compartimento medular de reserva, que contém neutrófilos maduros, aí mantidos por um período variável (geralmente 4 dias) antes de penetrarem o sangue; (3) compartimento circulante, constituído pelos neutrófilos suspensos no plasma e circulando nos vasos sanguíneos; e (4) compartimento de marginação, formado por neutrófilos que, embora contidos nos vasos sanguíneos, não circulam. Esses neutrófilos estão: (a) nos capilares colocados temporariamente fora da circulação, por vasoconstrição nas arteríolas, e (b) ligados fracamente a moléculas de integrinas do endotélio dos vasos, não sendo levados pela corrente circulatória. Há uma troca constante de células entre o compartimento circulante e o de marginação, e ambos têm aproximadamente a mesma quantidade de neutrófilos. Os neutrófilos e os outros granulócitos entram no tecido conjuntivo, passando entre as células endoteliais dos capilares e as vênulas pós-capilares (diapedese). O tecido conjuntivo constitui um quinto compartimento para os neutrófilos, de tamanho desconhecido, onde eles permanecem cerca de 4 dias e morrem por apoptose, quer tenham exercido sua função de fagocitose ou não.

HISTOLOGIA APLICADA

A atividade muscular intensa ou injeções de epinefrina (hormônio da medular da adrenal), por exemplo, mobilizam os neutrófilos marginados, que passam para o compartimento circulante. Nesses casos, há aumento da quantidade de neutrófilos no sangue circulante (neutrofilia) sem que tenha havido elevação da sua produção.

Nas infecções, produz-se neutrofilia como consequência direta de um aumento na produção de neutrófilos e de uma permanência mais curta deles no compartimento medular de reserva. Nesses casos, podem aparecer no sangue circulante as formas jovens, como o neutrófilo com núcleo em bastão, o metamielócito neutrófilo e até mesmo o mieloblasto. Comparada com a neutrofilia de duração extremamente curta que ocorre nos exercícios musculares intensos, a neutrofilia das infecções é relativamente duradoura.

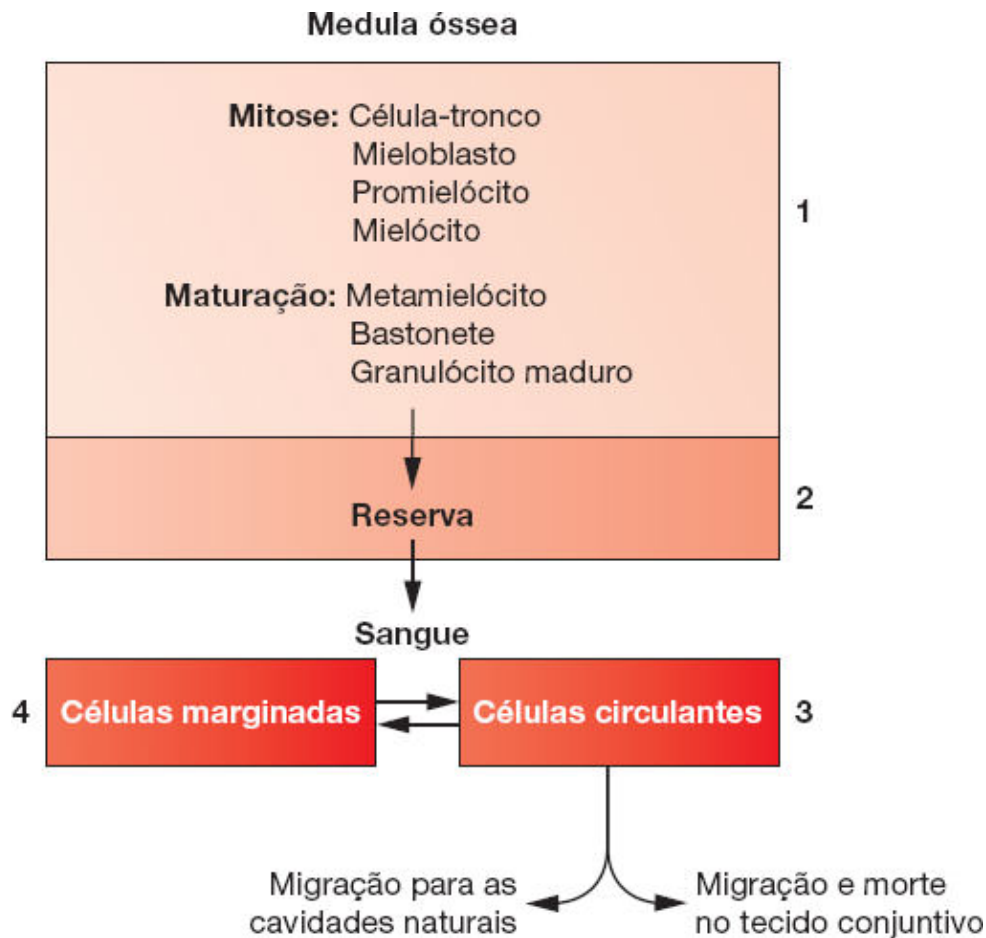



FIGURA 13.14 Esquema dos compartimentos funcionais dos neutrófilos. *1*: compartimento medular de formação; *2*: compartimento medular de reserva; *3*: compartimento circulante; *4*: compartimento de marginação. As áreas de cada compartimento, na ilustração, são aproximadamente proporcionais à sua quantidade de células.

CINÉTICA DA PRODUÇÃO DE OUTROS GRANULÓCITOS

Os eosinófilos permanecem menos de 1 semana no sangue, mas existe um grande *pool* armazenado na medula que pode ser mobilizado rapidamente quando necessário (p. ex., em caso de

reações alérgicas ou parasitoses). Fatores importantes para a formação de eosinófilos são GM-CSF, SCF e IL-5.

A formação de basófilos é bem menos conhecida, principalmente em virtude de sua quantidade muito reduzida no sangue. Sabe-se que alguns fatores importantes para a formação dessas células são GM-CSF e SCF.

MATURAÇÃO DOS LINFÓCITOS E MONÓCITOS

O estudo das células precursoras dos linfócitos e monócitos é difícil porque elas não apresentam grânulos específicos nem núcleos lobulados, característica que facilita a distinção entre os diversos estágios dos granulócitos. Os precursores dos linfócitos são identificados principalmente pelo tamanho, pela estrutura da cromatina e por nucléolos visíveis nos esfregaços. À medida que os linfócitos maturam, sua cromatina se torna mais condensada, os nucléolos se tornam menos visíveis e a célula diminui de tamanho. Além disso, subpopulações de linfócitos adquirem receptores superficiais específicos, os quais podem ser identificados por meio de técnicas que utilizam anticorpos que se ligam a esses receptores.

PARA SABER MAIS

Alguns fatores importantes no desenvolvimento da linhagem linfoide na medula óssea são IL-7 (célula precursora), IL-2 (linfócito T), IL-4 (linfócito B), IL-15 (*célula natural killer*). As citocinas IL-1, IL-3, IL-4, IL-7, fator de necrose tumoral alfa

(TNF-α) e SCF são importantes para o desenvolvimento das células dendríticas (apresentadoras de antígenos), que têm a mesma origem dos linfócitos e monócitos.

► Linfócitos

Os linfócitos circulantes no sangue e na linfa se originam principalmente no timo e nos órgãos linfoides periféricos (p. ex., baço, linfonodos e tonsilas), a partir de células levadas da medula óssea pelo sangue (ver Capítulo 14). Os linfócitos T e B se diferenciam no timo e na medula óssea, respectivamente, independentemente de antígenos. Nos tecidos, o linfócito B se diferencia em plasmócito, célula produtora de imunoglobulinas.

A célula mais jovem da linhagem é o linfoblasto, que forma o prolinfócito, originando, por sua vez, os linfócitos maduros.

O linfoblasto é a maior célula da série linfocítica. Tem forma esférica, com citoplasma basófilo e sem granulações azurófilas. A cromatina é relativamente condensada, em placas, lembrando já a cromatina do linfócito maduro. O linfoblasto apresenta dois ou três nucléolos.

O prolinfócito é menor do que a célula anterior; tem o citoplasma basófilo, podendo conter granulações azurófilas. Sua cromatina é condensada, porém menos do que nos linfócitos. Os nucléolos não são facilmente visíveis devido à condensação da cromatina. O prolinfócito dá origem diretamente ao linfócito circulante.

HISTOLOGIA APLICADA

A proliferação neoplásica de células precursoras dos leucócitos constitui as leucemias. As leucemias mais comuns, de acordo com sua origem, podem ser linfocíticas, quando originadas da linhagem linfoide; granulocíticas, originadas da linhagem dos leucócitos granulócitos; e monocíticas, originadas dos precursores dos monócitos. Nas leucemias, geralmente há produção excessiva de células funcional e morfologicamente defeituosas, originadas de um único tipo de célula precursora, podendo haver redução na formação das outras células sanguíneas. Frequentemente os pacientes têm anemia e pouca resistência às infecções, além de muitos outros sintomas. As causas das leucemias não estão completamente elucidadas, mas, em muitos casos, existem translocações cromossômicas. Por exemplo, 95% dos pacientes com leucemia granulocítica crônica são portadores de translocação entre os cromossomos 22 e 9; e na leucemia mieloide aguda, observa-se translocação entre os cromossomos 8 e 21 e entre os cromossomos 15 e 17. Os esfregaços de medula óssea aspirada do tecido ósseo esponjoso são muito utilizados no diagnóstico das leucemias e outras doenças da medula óssea. Introduz-se uma agulha, geralmente no osso esterno, e, por aspiração, obtém-se uma amostra de células da medula, que é colocada em lâmina e corada. A utilização de anticorpos específicos (monoclonais) para proteínas da membrana das células precursoras dos leucócitos possibilita a identificação da célula que origina a leucemia, auxiliando o diagnóstico e o tratamento.

► Monócitos

Ao contrário dos granulócitos, que são células diferenciadas e terminais, as quais não mais se dividem, os monócitos são células intermediárias, destinadas a formar os macrófagos dos tecidos. Sua origem é a célula mieloide multipotente que origina todos os outros leucócitos, exceto os linfócitos.

A célula mais jovem da linhagem é o promonócito, encontrado somente na medula óssea, virtualmente idêntica morfologicamente ao mieloblasto.

O promonócito é uma célula que mede aproximadamente 20 µm de diâmetro. Sua cromatina é delicada, e o citoplasma, basófilo, apresentando complexo de Golgi grande e retículo endoplasmático desenvolvido. Mostra também numerosos grânulos azurófilos finos (lisossomos). Os promonócitos dividem-se 2 vezes e se transformam em monócitos que passam para o sangue, no qual permanecem cerca de 8 horas. Depois, migram para o tecido conjuntivo, atravessando a parede das vênulas e dos capilares, e se diferenciam em macrófagos. Alguns fatores relevantes para o desenvolvimento dos monócitos na medula óssea são GM-CSF, M-CSF e SCF.

ORIGEM DAS PLAQUETAS

Conforme já mencionado no Capítulo 12, as plaquetas são corpúsculos anucleados com papéis muito relevantes em hemostasia, trombose, inflamação e biologia vascular. Elas se originam na medula óssea vermelha, pela fragmentação do citoplasma dos megacariócitos, os quais, por sua vez, formam-se pela diferenciação dos megacarioblastos (Figura 13.15).

O megacarioblasto é uma célula com diâmetro de 15 a 50 μm e núcleo grande, oval ou em forma de rim, com numerosos nucléolos (Figura 13.16). O núcleo é também poliploide, contendo até 30 vezes a quantidade normal de ácido desoxirribonucleico (DNA), e o citoplasma é homogêneo e intensamente basófilo.

O megacariócito (Figuras 13.17 a 13.19) mede 35 a 100 μm de diâmetro, tem núcleo irregularmente lobulado e cromatina grosseira, sem nucléolos visíveis nos esfregaços. O citoplasma é abundante e levemente basófilo. Contém numerosas granulações que ocupam, às vezes, a maior parte do citoplasma, as quais formam os cromômeros das plaquetas.

O citoplasma do megacarioblasto é rico em retículo endoplasmático liso e granuloso. Durante a maturação do megacariócito aparecem grânulos citoplasmáticos, delimitados por membrana. Esses grânulos se formam no complexo de Golgi e depois se distribuem por todo o citoplasma. São precursores do hialômero das plaquetas e contêm diversas substâncias biologicamente ativas, como o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento dos fibroblastos, o fator de von Willebrand (que provoca a adesão das plaquetas a alguns substratos) e o fator IV das plaquetas (que favorece a coagulação do sangue). Com o amadurecimento do megacariócito, ocorre também um aumento na quantidade de membranas lisas, que vão formar os canais de demarcação (ver Figura 13.19). Essas membranas acabam confluindo, dando origem à membrana das plaquetas.

Os megacariócitos são adjacentes aos capilares sinusoides, o que facilita a liberação das plaquetas para o sangue (ver Figura 13.5).

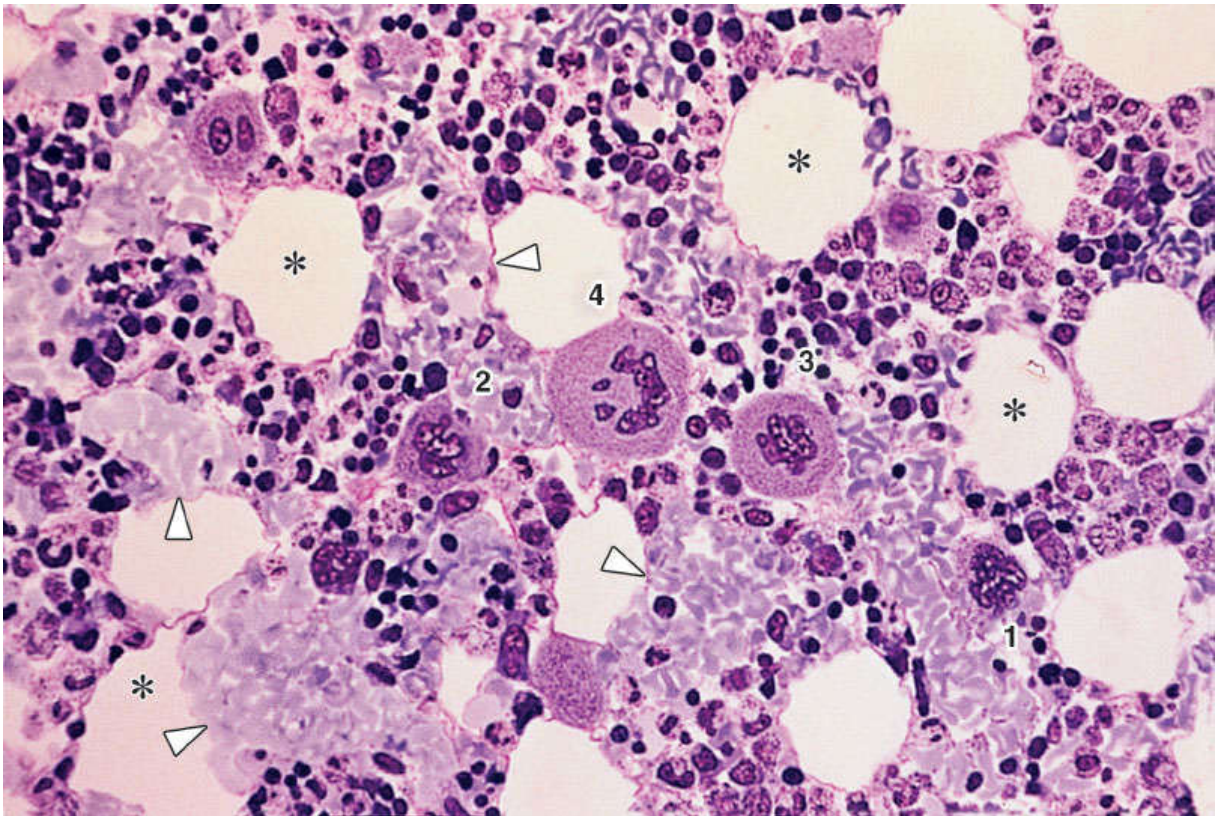



FIGURA 13.15 Corte de medula óssea mostrando quatro estágios da diferenciação dos megacariócitos (*1 a 4*), algumas células adiposas (*asteriscos*) e capilares sinusoides (*pontas de seta*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

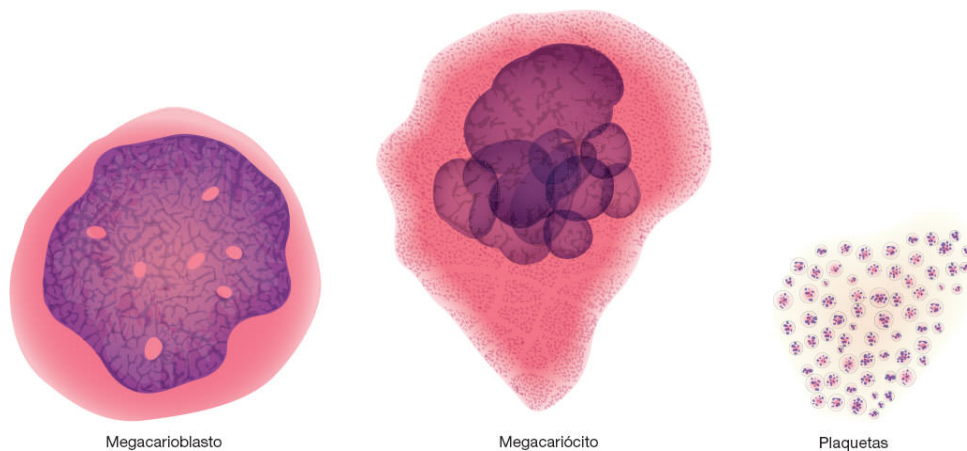



FIGURA 13.16 Células de linhagem megacariocítica, como aparecem nos esfregaços de medula óssea. Observe a formação das plaquetas na parte direita da figura.

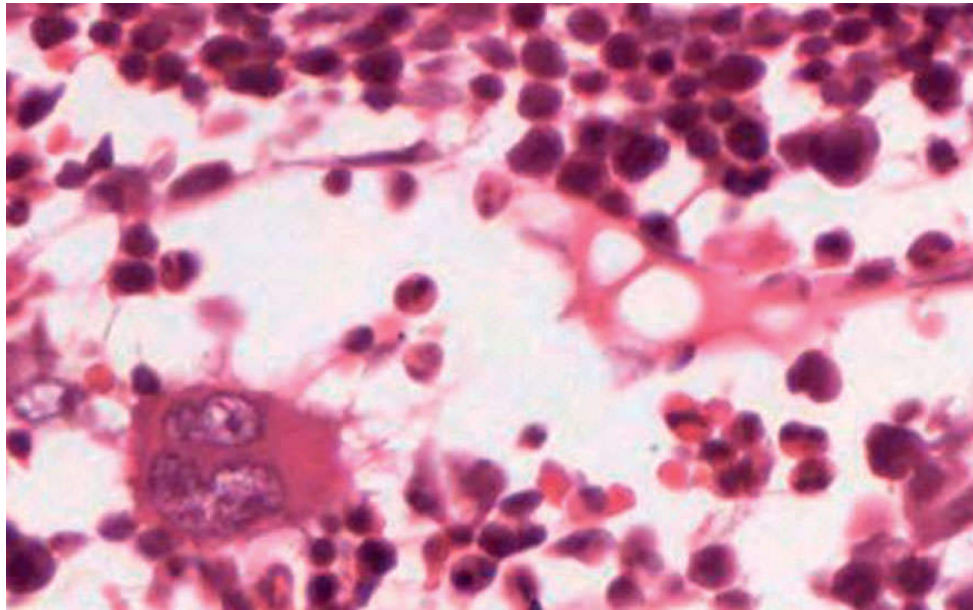



FIGURA 13.17 Observa-se um megacariócito com prolongamentos delgados que penetram no lúmen do capilar sinusoide, no qual suas extremidades se fragmentam para originar as plaquetas. (HE. Grande aumento.)

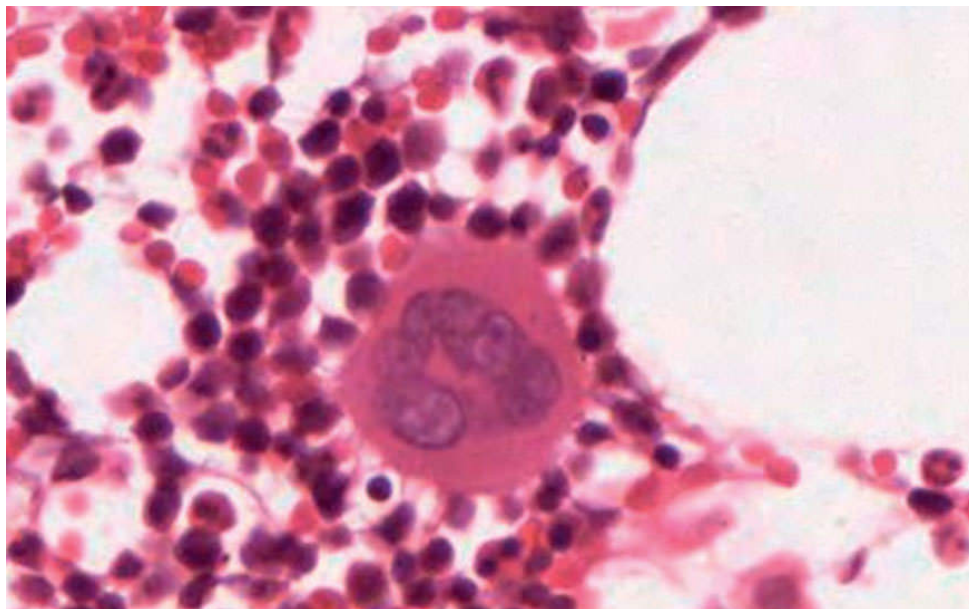



FIGURA 13.18 Megacariócito no centro de um corte de medula óssea. Esta célula tem apenas um núcleo, de forma irregular. (HE. Grande aumento.)

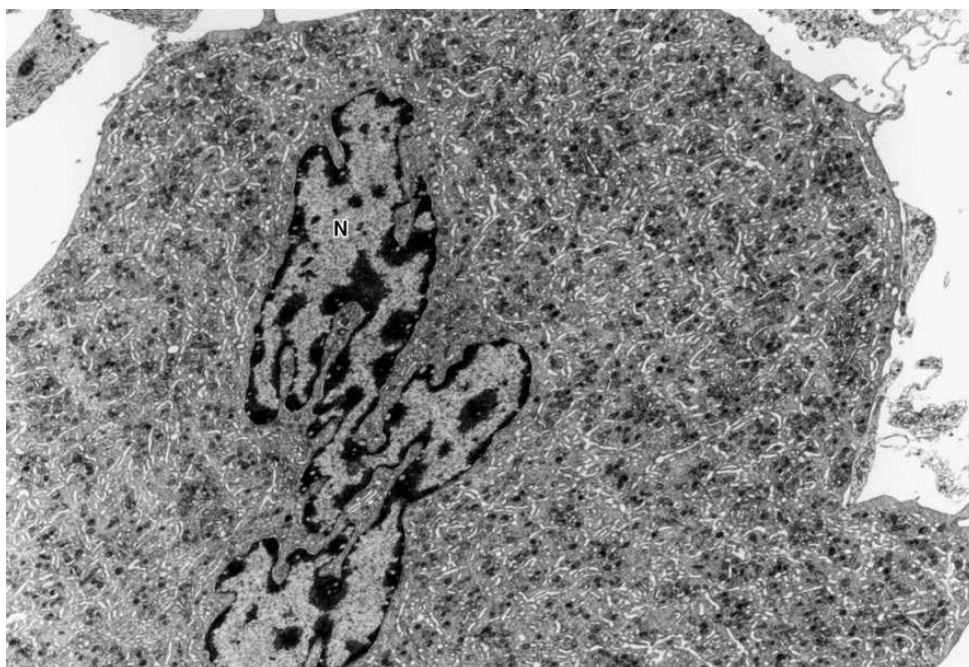



FIGURA 13.19 Micrografia eletrônica de um megacariócito mostrando o núcleo (N) lobulado e numerosos grânulos citoplasmáticos. As membranas de

demarcação aparecem como perfis tubulares. (4.900×. Reproduzida, com autorização, de Junqueira e Salles, 1975.)

PARA SABER MAIS

As células precursoras dos megacarioblastos são recrutadas na medula por SCF e IL-3. Outro fator muito importante na formação de megacariócitos é a trombopoetina, um hormônio produzido pelo fígado que estimula a proliferação e a diferenciação de progenitores de megacariócitos. Esse hormônio também atua sinergicamente com outras citocinas para estimular o desenvolvimento das linhagens eritroide e mieloide. Quando ele é administrado a animais, há uma expansão dos progenitores hematopoéticos de todas as linhagens e uma aceleração da produção de plaquetas. Por outro lado, a deficiência de trombopoetina leva a uma redução de progenitores de todas as linhagens, e a produção de plaquetas torna-se seriamente prejudicada. Sendo assim, a trombopoetina é, atualmente, considerada o principal regulador do megacariócito e da produção de plaquetas.

HISTOLOGIA APLICADA

Em alguns tipos de púrpura trombocitopênica, doença em que o número de plaquetas no sangue é baixo, a quantidade de plaquetas presas ao citoplasma dos megacariócitos é aumentada, indicando um distúrbio no mecanismo de liberação desses corpúsculos. Transfusões de plaquetas são requeridas

para prevenir complicações originadas de trombocitopenias graves associadas a diversas condições, incluindo terapia de câncer, sepse e traumatismo. As plaquetas utilizadas clinicamente são, em geral, derivadas de doadores, o que pode acarretar problemas relacionados com disponibilidade, qualidade e potenciais complicações de ordem imunológica e/ou infecciosa. Atualmente, há um enorme esforço para a produção de plaquetas *in vitro*, o que reduziria ou até resolveria muitos problemas.

Observações realizadas usando-se plaquetas marcadas *in vitro* com isótopos radioativos e depois reinjetadas mostraram que a duração desses corpúsculos é de aproximadamente 10 dias.

BIBLIOGRAFIA

Aster JC, Bunn HF. Pathophysiology of blood disorders. 2. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.

Becker RP, De Bruyn PP. The transmural passage of blood cells into myeloid sinusoids and the entry of platelets into the sinusoidal circulation; a scanning electron microscopic investigation. Am J Anat. 1976; 145(2):183-205.

Berman I. The ultrastructure of erythroblastic islands and reticular cells in mouse bone marrow. J Ultrastruct Res. 1967; 17(3):291-313.

Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. (Eds.). Williams' hematology. 5. ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

Dessypris EN, Sawyer ST. Erythropoiesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN et al. (Ed.). Wintrobe's clinical hematology. 11. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Evatt BL, Levine RF, Williams NT (Eds.). Megakaryocyte biology and precursors: in vitro cloning and cellular properties. New York: Elsevier North-Holland; 1981.

Fleischman RA, Custer RP, Mintz B. Totipotent hematopoietic stem cells: normal self-renewal and differentiation after transplantation between mouse fetuses. Cell. 1982; 30(2):351-9.

Foucar K. Bone marrow pathology. Chicago: American Society of Clinical Pathologists (ASCP) Press; 1995.

Fox JM, Chamberlain G, Ashton BA et al. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. Br J Haematol. 2007; 137(6):491-502.

Junqueira LCU, Salles LMM. Ultra-estrutura e função celular. Rio de Janeiro: Edgard Blücher; 1975.

Krstić RV. Human microscopic anatomy. New York: Springer-Verlag; 1991.

Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. Blood. 2002; 100(10):3457-69.

Longo DL (Ed.). Harrison's principles of internal medicine. 18. ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Rodak BF, Fritsma GA, Doig K (Eds.). Hematology: clinical principles and applications. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2007.

Sim X, Poncz M, Gadue P et al. Understanding platelet generation from megakaryocytes: implications for *in vitro*-derived platelets. Blood. 2016; 127(10):1227-33.

Tavassoli M, Yoffey JM. Bone marrow: structure and function. New York: Liss; 1983.

Questões múltipla escolha

1) Assinale duas alternativas incorretas:

a) As células do sangue têm origem em órgãos hemocitopoéticos diferentes ao longo do desenvolvimento: saco vitelino, baço e fígado, e medula óssea

b) As células do sangue originam-se de células-tronco

c) Por definição, uma célula-tronco origina sempre duas células idênticas a ela mesma

d) Na medula óssea existem populações denominadas tronco-pluripotentes, progenitoras e precursoras, que representam graus diferentes de potencialidade

e) A hemocitopoese depende da divisão celular, e não de fatores presentes no meio

2) Sobre os estágios de diferenciação de uma célula, não podemos afirmar que:

a) Em ordem, as fases compreendem: células-tronco, células precursoras, células progenitoras e células maduras

b) Em ordem, as fases compreendem: células-tronco, células progenitoras, células precursoras e células maduras

c) Células-tronco e células precursoras não podem ser identificadas morfologicamente

d) Células precursoras apresentam-se em início de diferenciação, têm grande atividade mitótica e não se renovam

e) Células maduras não se dividem

3) Associe as alternativas sobre a medula óssea vermelha:

a) Produz bilhões de células sanguíneas por dia

b) É rica em células adiposas no indivíduo adulto

c) Sua matriz contém fibras reticulares, fibronectina, laminina, tenascina, trombospondina, vitronectina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos

d) Os capilares presentes são sinusoides que permitem a passagem das células em direção à corrente sanguínea

e) Contém apenas células-tronco sanguíneas

4) Durante a maturação dos eritrócitos ocorre:

a) Baixa síntese de hemoglobina nos proeritroblastos

b) Aumento da concentração de hemoglobina ao longo dos estágios de eritroblasto basófilo, policromático e ortocromático

c) Aumento do volume celular

d) Expulsão do núcleo na fase de eritroblasto ortocromático

e) Redução e rearranjo do reticulócito até o estágio final

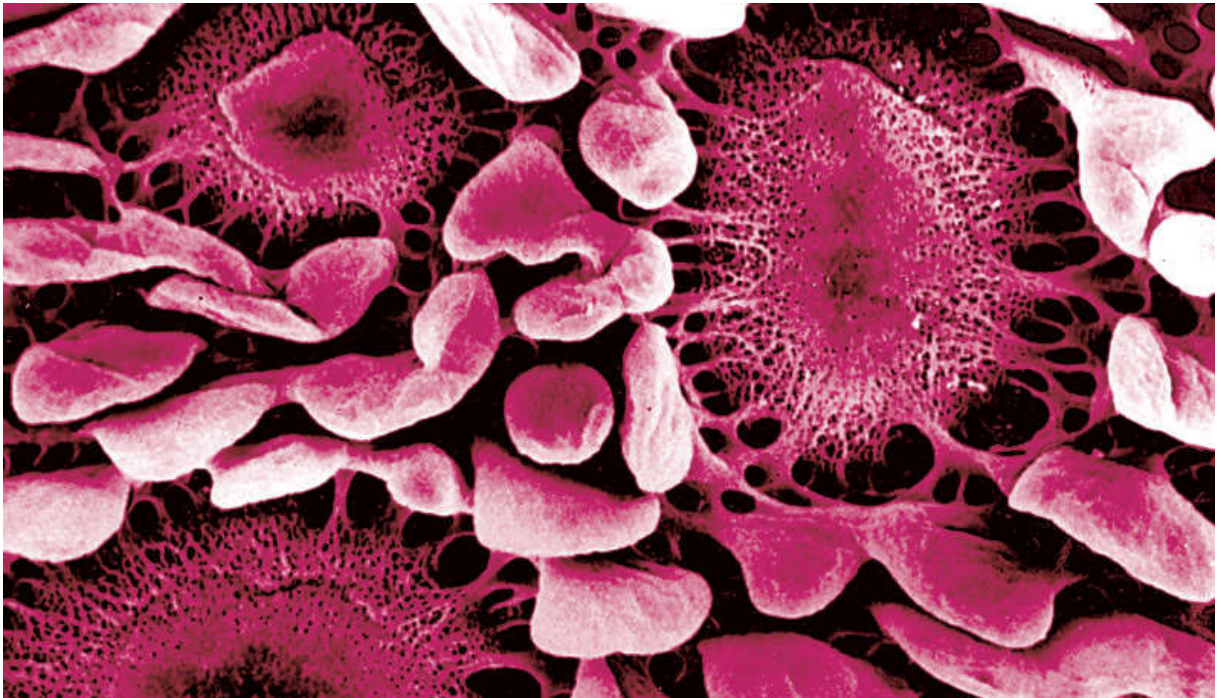
5) O evento essencial para a formação de um determinado tipo de granulócito é representado por:

a) Diminuição do volume nuclear

b) Produção de grânulos azurófilos

c) Modificação da atividade de síntese proteica com produção de grânulos azurófilos e específicos

d) Formação dos lóbulos nucleares

e) Nenhuma das anteriores

6) Assinale três alternativas incorretas:

a) Estudo das células precursoras dos linfócitos e monócitos é mais simples que dos granulócitos, uma vez que a morfologia das células se altera muito durante o processo

b) Os linfócitos circulantes têm origem principalmente no timo e nos órgãos linfoides periféricos a partir de células da medula óssea

c) As citocinas IL-7, IL-2, IL-4 e IL-15 são importantes para o desenvolvimento da linhagem linfoide na medula óssea

d) Assim como os granulócitos, os monócitos são células em estágio final de diferenciação

e) O promonócito é uma célula encontrada no tecido conjuntivo juntamente com os monócitos maduros

7) Qual a sequência de eventos necessária e correta para a formação das plaquetas?

a) Divisão do megacarioblasto, formação dos grânulos citoplasmáticos, fragmentação do citoplasma, passagem dos fragmentos para o lúmen do vaso sanguíneo

b) Divisão do megacarioblasto, formação dos grânulos citoplasmáticos, formação de prolongamentos citoplasmáticos do megacariócito para o interior do lúmen do vaso, fragmentação do citoplasma

c) Formação dos grânulos citoplasmáticos no megacarioblasto, divisão celular, formação de prolongamentos citoplasmáticos do megacariócito para dentro do lúmen do vaso, fragmentação do citoplasma

d) Divisão do megacarioblasto, formação dos grânulos citoplasmáticos, fragmentação do citoplasma, liberação gradual das plaquetas para o sangue

e) Nenhuma das anteriores

14 SISTEMA IMUNITÁRIO E ÓRGÃOS LINFÁTICOS

INTRODUÇÃO

O sistema imunitário é um conjunto de células isoladas e de órgãos linfáticos que defende o organismo contra moléculas estranhas, como as pertencentes a microrganismos e vírus, e contra as toxinas produzidas por microrganismos invasores. As células do sistema imunitário são capazes de distinguir as moléculas que são próprias do corpo (*self*) das moléculas estranhas (*non-self*), quer estejam isoladas, quer façam parte de um vírus, bactéria, fungo, protozoário, helminto ou de células de um enxerto ou transplante. Após identificar moléculas de agentes invasores ou de células transplantadas como estranhas, o sistema imunitário coordena a inativação, neutralização ou destruição desses mesmos agentes agressores ou de células transplantadas. Ocasionalmente, o sistema imunitário pode reagir contra moléculas do próprio organismo, causando as doenças autoimunes.

Os linfócitos são as células centrais da resposta imunitária. Há basicamente três tipos, acompanhados por seus vários subtipos: linfócitos B, T e NK. A característica mais importante dos linfócitos B e T maduros é sua capacidade de reconhecer de maneira muito específica moléculas estranhas ao organismo e coordenar uma reação contra elas.

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA IMUNITÁRIO

Além dos linfócitos, o sistema imunitário é constituído por leucócitos granulócitos, células do sistema mononuclear fagocitário, células apresentadoras de antígenos (APC) e células dendríticas,

além de outras. Todas essas células podem ser encontradas em estruturas anatômicas individualizadas, os órgãos linfáticos, mas também como células livres e migratórias, que circulam pelo sangue e pela linfa movendo-se entre os órgãos linfáticos e o tecido conjuntivo dos vários órgãos do corpo. Dessa maneira, as células desse sistema são encontradas em muitos locais do corpo e interagem entre si e com as células de outros sistemas. A ampla distribuição das estruturas linfáticas e a constante circulação das células imunitárias pelos tecidos e órgãos proporcionam ao organismo um sistema muito eficiente de defesa (Figura 14.1).

As células livres do sistema imunitário e as células que formam os órgãos linfáticos podem dispor-se de várias maneiras: difusamente, ou em conjuntos organizados em forma de cordões celulares (Figura 14.2), ou em aglomerados esféricos denominados folículos linfáticos, formados principalmente por linfócitos (ver Figura 14.2). Esses folículos chamam a atenção em cortes histológicos por se apresentarem como áreas redondas de cor predominantemente azul (após coloração dos cortes por hematoxilina e eosina [HE]) devido à grande concentração de linfócitos em seu interior. Podem apresentar também áreas centrais mais claras no seu interior, chamadas de centros germinativos, onde há proliferação e ativação de linfócitos que foram expostos a antígenos, também chamados de centrócitos. A região periférica dos folículos que apresentam centro germinativo é mais corada e é denominada manto. Nos folículos linfáticos são encontrados, predominantemente, linfócitos B.

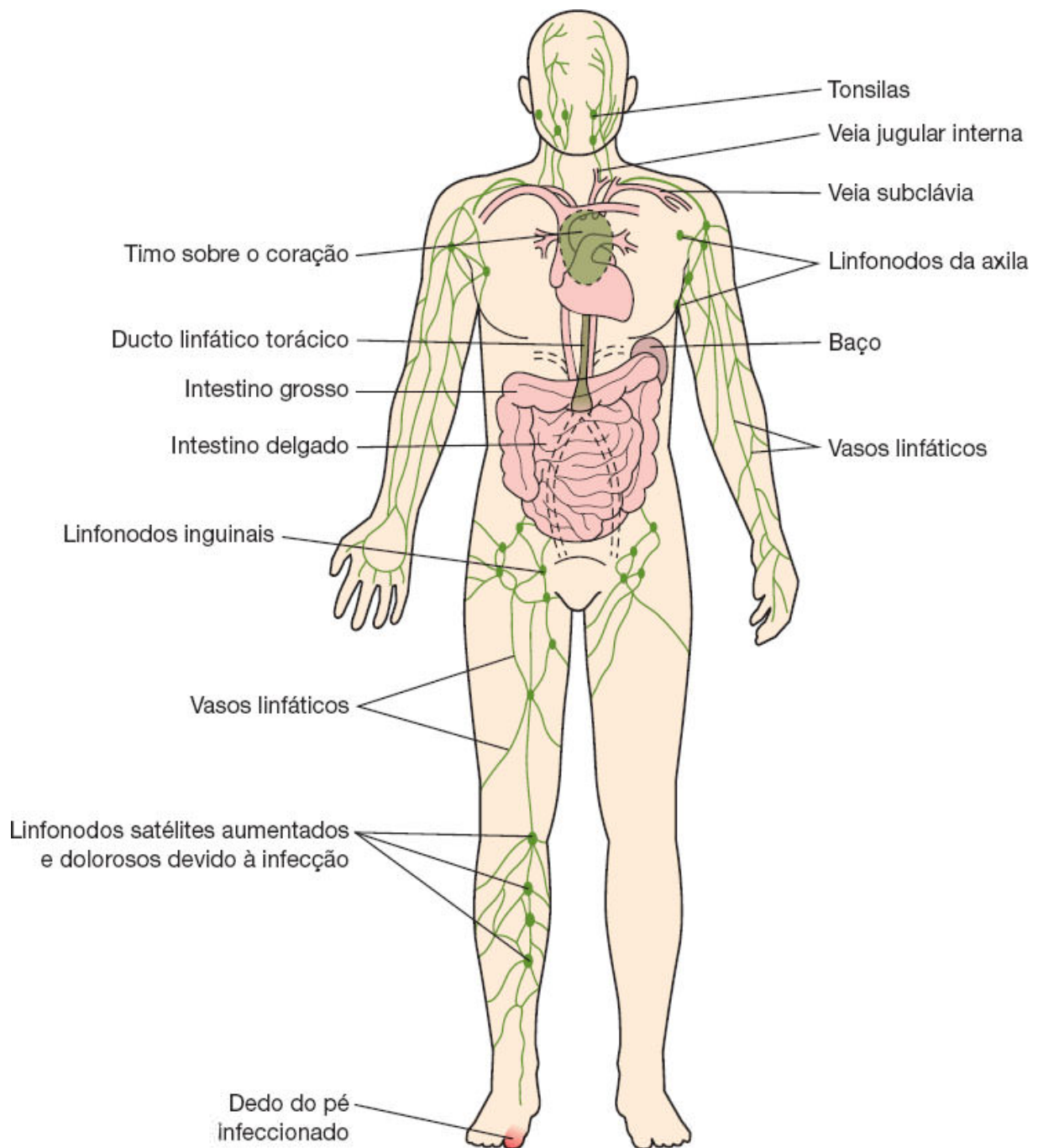



FIGURA 14.1 A figura ilustra a distribuição corporal dos vasos linfáticos e dos órgãos linfáticos. Os linfonodos se dispõem em cadeias unidas por vasos linfáticos, pelos quais a linfa percorre até chegar ao sangue próximo ao coração. A figura mostra também como a infecção em um dedo do pé provoca uma reação nos linfonodos que recebem a linfa da região afetada (linfonodos satélites).

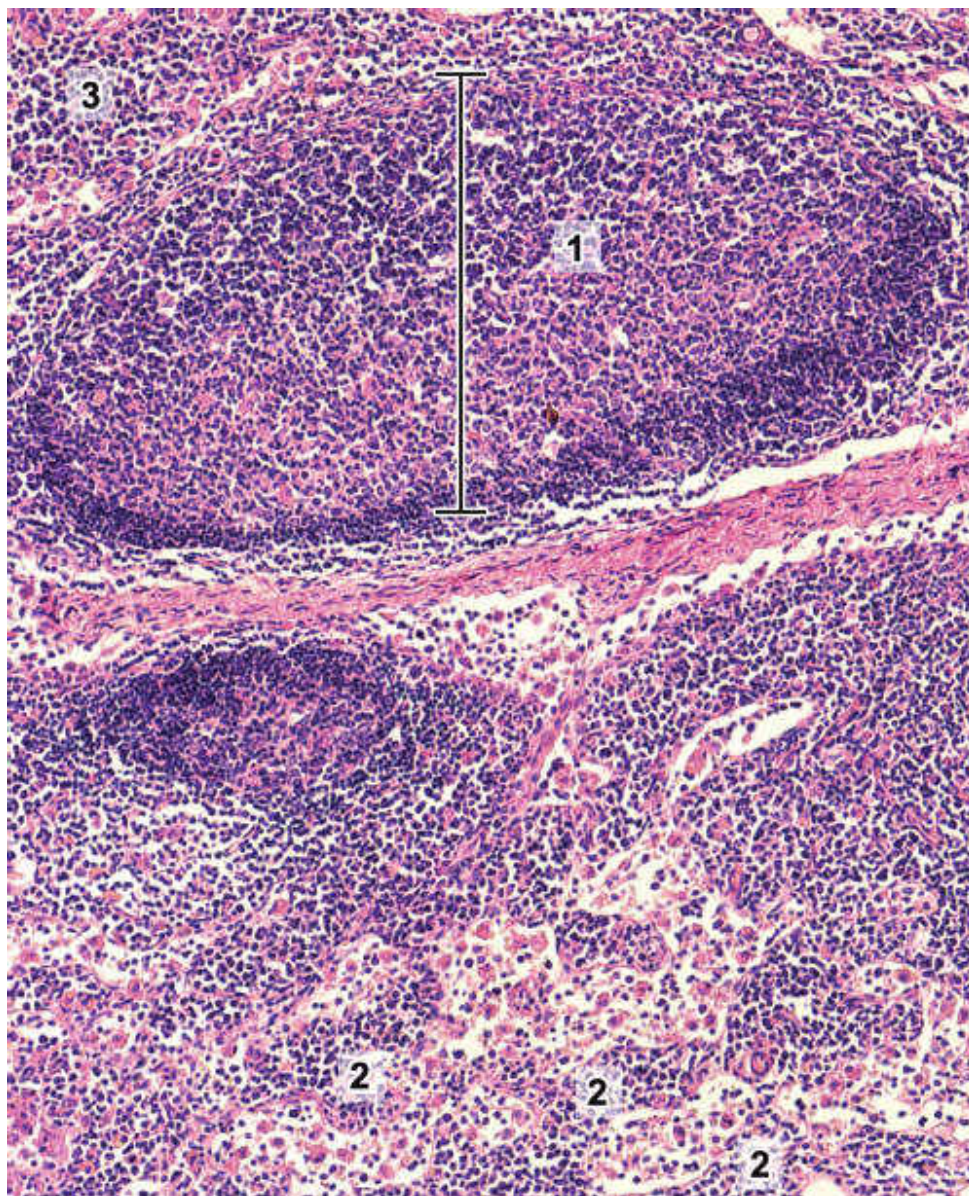



FIGURA 14.2 Diferentes maneiras de disposição das células do tecido linfático. *1*: arranjo esférico ou ovoide denominado folículo linfoide; *2*: formação de cordões celulares; *3*: arranjo difuso, sem organização aparente. O folículo linfoide presente na figura possui uma ampla região central mais clara, denominada centro germinativo, envolvida parcialmente por um manto de linfócitos. (Hematoxilina e eosina [HE]. Pequeno aumento.)

Além de células livres e migratórias, o sistema linfático é constituído por órgãos estruturados, como timo, baço e linfonodos, e também por folículos linfáticos isolados ou conjuntos de células e de folículos linfoides. Além destes, faz parte a medula óssea hematopoética, que origina as hemácias, as plaquetas e todas as células precursoras da linhagem leucocitária. Enquanto timo, baço e linfonodos constituem órgãos isolados e encapsulados, alguns conjuntos de células e folículos agregados de tecido linfático são semiencapsulados, como as tonsilas ou amígdalas palatinas. Outros têm disposição difusa, não encapsulada, principalmente na mucosa e na submucosa da parede do sistema digestório, como as placas de Peyer do íleo e o apêndice, e também existem na mucosa dos sistemas respiratório e urinário. O extenso conjunto desse grupo de tecido linfático das mucosas, tanto semiencapsulado como não encapsulado, chama-se tecido linfático associado às mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).

Todos os linfócitos se originam na medula óssea, mas os linfócitos T completam sua diferenciação no timo, enquanto os linfócitos B completam esse processo na própria medula. Por esse motivo, a medula óssea e o timo são considerados órgãos linfáticos primários. Após a sua diferenciação, os linfócitos B e T são transportados pelo sangue para os órgãos linfáticos secundários (baço, linfonodos, folículos linfáticos isolados, tonsilas, apêndice, placas de Peyer do íleo e tecido linfoide associado às outras mucosas), onde se estabelecem, completam a sua maturação, proliferam e atuam na resposta imunitária.

ANTÍGENOS E ANTICORPOS

► Antígenos

Moléculas estranhas ao organismo, que provocam uma resposta imunitária, são chamadas de antígenos. Proteínas, polissacarídios ou nucleoproteínas podem ser antígenos. Eles podem localizar-se na superfície de microrganismos (vírus, bactérias, fungos, protozoários) ou de células íntegras (parasitos pluricelulares ou células de transplante oriundas de outro indivíduo), ou em fragmentos de quaisquer desses microrganismos e de células. Estes, ao serem catabolizados, originam moléculas antigênicas isoladas. Moléculas secretadas por microrganismos (toxinas) ou por animais (venenos), ou provenientes de animais (proteínas do leite, por exemplo) ou de vegetais (amendoim, cacau), também podem atuar como antígenos. Algumas pequenas moléculas orgânicas e alguns metais se ligam a proteínas e podem também ser antigênicos.

A resposta do organismo a antígenos ocorre pelo reconhecimento de porções muito pequenas das moléculas antigênicas denominadas determinantes antigênicos ou epitopos (ver mais adiante).

► Anticorpos

Os anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) são glicoproteínas que se ligam aos determinantes antigênicos. A essa capacidade se dá o nome de reconhecimento. Os linfócitos B e as células resultantes de sua diferenciação – os plasmócitos – são os produtores de anticorpos. Células que pertencem ao mesmo clone, isto é, que são idênticas entre si produzem idênticas moléculas de anticorpo. No organismo há uma quantidade enorme de diferentes clones (da ordem de 10^7), cada qual capaz de produzir um tipo de anticorpo

com capacidade de se combinar (ligar) especificamente com um determinante antigênico. Vários tipos de anticorpos fazem parte da membrana celular de linfócitos B, onde agem como receptores de antígenos.

O reconhecimento e a ligação de anticorpos aos antígenos ocorrem por meio de uma região de reconhecimento de antígenos existente na molécula das Igs. Essa especificidade é determinada pelas sequências de aminoácidos nas regiões mais próximas aos terminais amino das cadeias polipeptídicas da molécula de anticorpo. Diferenças estruturais em outras regiões da molécula, afastadas da região de reconhecimento antigênico, permitem identificar na espécie humana cinco classes principais de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD.

A molécula de anticorpo da classe G (IgG) é a imunoglobulina mais abundante no plasma (cerca de 75%) e é usada como modelo de molécula de anticorpos. A IgG consiste em duas cadeias leves idênticas e em duas cadeias pesadas também idênticas, ligadas por pontes dissulfeto (S-S) e por forças não covalentes (Figura 14.3). As cadeias pesadas são as que determinam as classes de anticorpos.

Uma grande parte das cadeias pesadas é a porção constante, cuja sequência de aminoácidos é semelhante em todas as moléculas de IgG. Por outro lado, na porção variável das cadeias pesadas, as sequências de aminoácidos são variáveis e características de cada molécula de IgG. Essas sequências características de cada molécula de IgG ocorrem também nas cadeias leves, e o conjunto de porções variáveis das cadeias leves e pesadas compõe o sítio combinatório, que confere à molécula a capacidade de se ligar especificamente a antígenos.

A IgG é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária humana e passa para o sangue fetal, contribuindo para a defesa imunitária do feto e do recém-nascido.

A IgA existe em pequena quantidade no sangue. Sob a forma de IgA secretora (sIgA), é o principal anticorpo encontrado em secreções como lágrimas, leite, saliva, secreções nasal e brônquica, secreção contida no lúmen do intestino delgado, secreção da próstata e líquido que lubrifica a vagina. A sIgA existente nas secreções é constituída por polímeros de moléculas da IgA monomérica, unidos por uma cadeia polipeptídica, a proteína J, combinada com outra proteína, a peça secretora ou peça de transporte. A sIgA é muito resistente às enzimas proteolíticas e, por isso, adaptada para atuar nas secreções sem sofrer inativação pelas enzimas lá encontradas. As moléculas monoméricas de IgA e a proteína J são sintetizadas localmente pelos plasmócitos presentes nas mucosas. A peça secretora é produzida pelas células epiteliais do revestimento das mucosas que transportam a IgA para uma cavidade.

Sítios combinatórios
para ligação com antígeno
S-S
S-S
S-S
S-S
Cadeia leve
Cadeia leve
Cadeias pesadas

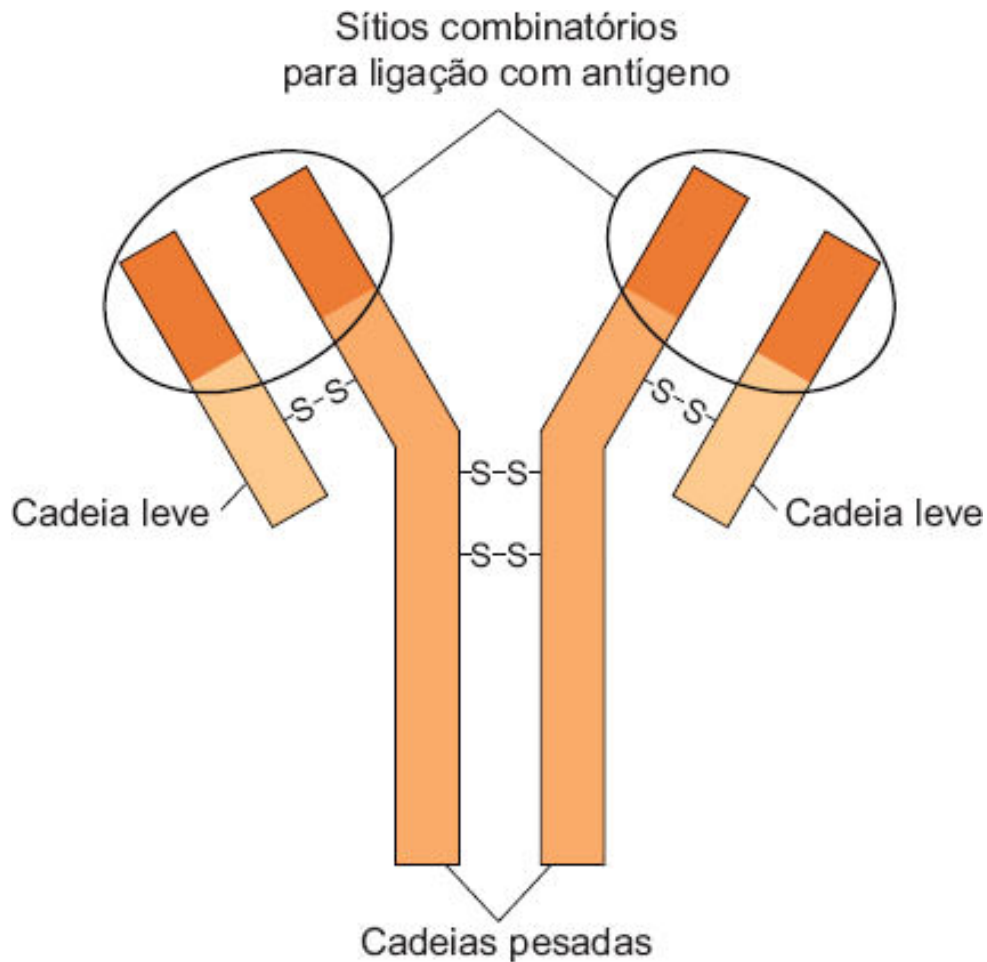



FIGURA 14.3 Representação esquemática de uma molécula de imunoglobulina G. Ela é constituída de duas cadeias pesadas e duas cadeias leves unidas por pontes dissulfeto (S-S). Suas porções variáveis, indicadas por duas elipses, têm composição molecular específica para o reconhecimento e sítio de ligação com determinantes antigênicos de antígenos.

A IgM constitui 10% das imunoglobulinas do plasma sanguíneo e geralmente existe sob a forma de pentâmero (cinco moléculas combinadas), com massa molecular de 900 kDa. É a Ig que predomina no início das respostas imunitárias. Junto com IgD, moléculas de IgM monomérica são encontradas na superfície de grande número dos linfócitos B, onde funcionam como receptores

capazes de reconhecer e se ligar a determinantes antigênicos. Essa ligação específica pode resultar na ativação e proliferação dos linfócitos B e sua diferenciação em plasmócitos.

IgE geralmente existe sob a forma de monômero, cuja extremidade da região constante da cadeia pesada (oposta à região variável) tem grande afinidade por receptores localizados na membrana dos mastócitos e basófilos (ver Capítulo 5, *Tecido Conjuntivo*). Após sua secreção pelos plasmócitos, as moléculas de IgE prendem-se àqueles receptores e são encontradas em concentrações muito baixas no plasma. A reação alérgica é mediada pela atividade da IgE e dos antígenos (alergênicos) que estimulam sua produção. Quando o alergênico que provocou a produção de IgE é novamente encontrado, o complexo antígeno-IgE que se forma na superfície dos mastócitos e basófilos desencadeia a liberação por essas células de diversas substâncias biologicamente ativas, como histamina, heparina, leucotrienos e ECF-A (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*), que causam o que se chama de "reação alérgica".

A IgD é monomérica e está presente na superfície de linfócitos B maduros não ativados recém-emigrados da medula óssea. Sua função parece estar ligada à regulação da ativação dessa população linfocitária que também coexpressa IgM na superfície. Existe no plasma na forma monomérica, em concentrações extremamente baixas.

Dessa maneira, anticorpos podem ser secretados por plasmócitos, mas, por outro lado, podem fazer parte de membranas plasmáticas sob a forma de proteínas transmembrana, atuando como receptores de antígenos. Cada linfócito B tem um grande número de moléculas de anticorpos idênticas entre si inseridas na membrana. Esses anticorpos de superfície atuam como receptores,

e sua ligação com os respectivos determinantes causa uma série de respostas celulares, como, por exemplo, a ativação de genes indutores de divisão celular e de síntese de citocinas e de receptores para citocinas. Em consequência, os linfócitos B ativados proliferam de modo a aumentar exponencialmente o número de células produtoras do anticorpo contra o determinante antigênico estimulador. Após ciclos de proliferação, ocorre a diferenciação para plasmablastos e plasmócitos, que passam a secretar o anticorpo em quantidade para o meio extracelular. Uma fração dos plasmablastos, em vez de morrer, após cerca de 5 dias, alcança a medula óssea e órgãos secundários, permanecendo como plasmócitos de longa vida.

Os anticorpos secretados pelos plasmablastos ou plasmócitos apresentam vários tipos de ação, como aglutinar células e precipitar antígenos solúveis (Figura 14.4). A aglutinação de microrganismos facilita sua fagocitose, e a ligação ou precipitação de moléculas agressivas estranhas (p. ex., toxinas) pode torná-las inócuas. A ligação de antígenos aos anticorpos IgG ou IgM formando um complexo molecular pode ativar o sistema do complemento. Esse sistema é um grupo de proteínas do plasma sanguíneo cujos componentes são ativados ao se ligarem tanto ao complexo molecular como à superfície de bactérias ou outros microrganismos, facilitando a sua fagocitose e também a sua eventual lise por ruptura das paredes ou membranas.

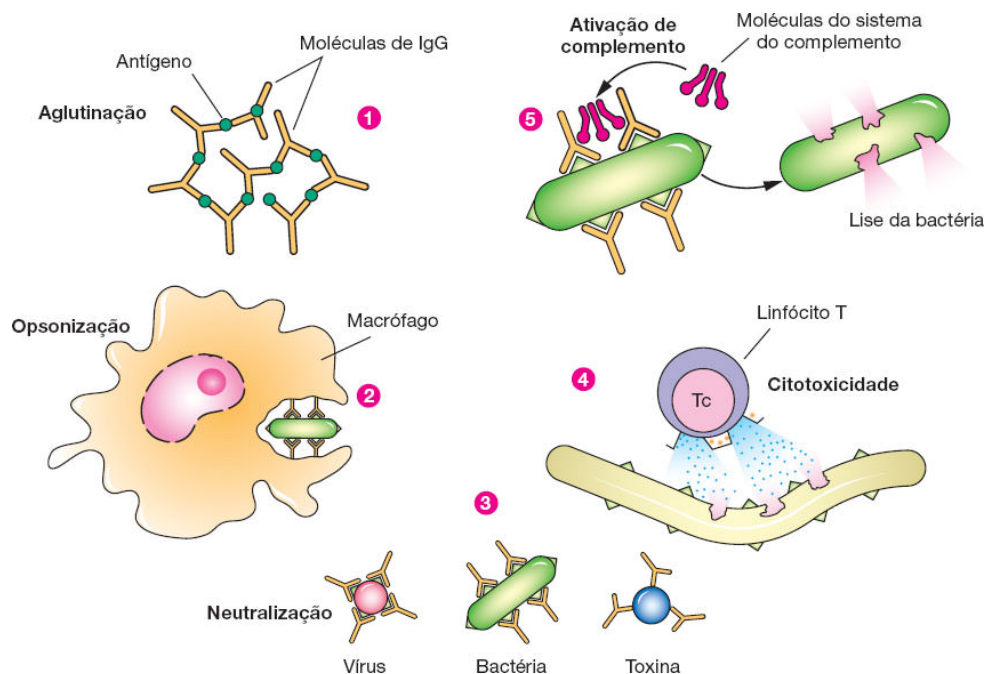



FIGURA 14.4 Alguns tipos de inativação de antígenos em uma resposta imunológica de tipo humoral e/ou celular: (*1*) na aglutinação, os anticorpos se prendem aos antígenos, formando agregados e, assim, reduzindo a quantidade de antígenos livres; (*2*) a opsonização ocorre quando a ligação de anticorpos a microrganismos facilita a fagocitose; (*3*) a neutralização consiste na ligação de anticorpos a microrganismos, bloqueando sua adesão às células (um evento necessário para a penetração do microrganismo nas células), e na inativação de toxinas; (*4*) a citotoxicidade é mediada por células (resposta de tipo celular) e consiste na destruição de células por ação de linfócitos T citotóxicos; (*5*) a ativação do complemento ocorre pela ligação de anticorpos à proteína inicial do sistema do complemento, iniciando a sua cascata de ativação, o que causa a lise da célula (no exemplo, uma bactéria).

Quando moléculas de IgG se ligam a antígenos de superfície de microrganismos e de partículas, estes são chamados de opsonizados (ver Figura 14.4). As membranas plasmáticas de neutrófilos e de macrófagos possuem receptores para uma região das moléculas de anticorpos denominada Fc. Assim, a IgG ligada a

antígenos da superfície de microrganismos liga-se pela sua região Fc a esses receptores presentes na superfície dos neutrófilos e macrófagos, imobilizando o microrganismo e, assim, facilitando a sua fagocitose. Esse processo é chamado de opsonização.

TIPOS BÁSICOS DE RESPOSTA IMUNITÁRIA

► Resposta celular e resposta humoral

Na resposta imunitária celular, a eliminação de microrganismos, de células tumorais ou de células de um enxerto ou transplante é exercida por linfócitos T e pela ação indireta de citocinas e outras moléculas por eles produzidas, sem a participação de anticorpos. Linfócitos T chamados de citotóxicos reconhecem determinantes antigênicos polipeptídicos provenientes de microrganismos ou de células estranhas, que são expressos na superfície de células especializadas chamadas de células apresentadoras de antígeno (APC, *antigen-presenting cell*). Células dendríticas são as principais células que têm essa função. Os linfócitos T citotóxicos são ativados, proliferam e adquirem a capacidade de destruir quaisquer células que exibam na sua superfície moléculas estranhas – células transplantadas, células malignas (cancerosas) e células infectadas por vírus ou por outros microrganismos. As células infectadas contêm na membrana os mesmos determinantes antigênicos e são reconhecidas pelos linfócitos T citotóxicos ativados, que, em consequência, as destroem. A destruição da célula infectada é um meio de eliminar vírus e outros microrganismos de vida e replicação intracelulares antes que eles estejam prontos para infectar outras células.

Além da população de linfócitos T citotóxicos, outra população é ativada no contato com as APCs mais antígenos. São os linfócitos T auxiliares ativados que produzem e secretam inúmeros tipos de moléculas, denominadas citocinas ou interleucinas. Esses linfócitos T auxiliares e as respectivas citocinas são essenciais para desenvolver a resposta de linfócitos B e a produção de anticorpos, ativar a própria resposta dos linfócitos T citotóxicos e a ativação de células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos encarregados da defesa do organismo.

Na resposta imunitária humoral, ocorre a produção de anticorpos por linfócitos B ou por plasmablastos ou plasmócitos. A eliminação dos agentes infecciosos depende fundamentalmente da ação de anticorpos presentes no sangue, em outros líquidos corpóreos (antigamente chamados de humores) e nos espaços extracelulares.

Na realidade, com poucas exceções, as respostas imunitárias a algum agente infeccioso, molécula ou célula estranha levam à estimulação tanto da resposta celular como da humoral, e esta é essencialmente dependente da ação de linfócitos T auxiliares.

► Resposta imunológica inata e resposta imunológica adquirida

A resposta inata ou inespecífica é uma resposta imediata do organismo à presença de um antígeno. Trata-se de uma resposta evolucionariamente mais antiga e mais simples, com base na ação de moléculas com atividades microbicidas ou ativadoras do sistema do complemento, naturalmente existentes no plasma e nas secreções (auxiliadas por células inflamatórias) e na ação dos

linfócitos NK. Essas células respondem rapidamente a antígenos, porém de maneira pouco específica.

A resposta específica ou adquirida demora mais tempo para se instalar que a inata, porém é mais sofisticada, mais complexa e mais eficiente. Suas características mais importantes são:

- Reconhecimento específico de antígenos por receptores presentes na superfície de linfócitos B e T
- Existência de uma enorme variedade de linfócitos, cada um portando receptores capazes de reconhecer um determinante antigênico dentre um total de cerca de 10^{17}
- Participação e interação de várias células: linfócitos de vários tipos, células apresentadoras de antígenos e células inflamatórias
- Capacidade de responder rapidamente a um evento posterior de encontro com o mesmo antígeno, fenômeno denominado memória imunológica.

Ao contrário da resposta específica, a resposta inata não conta com o mecanismo de memória imunológica, de modo que, a cada contato com um mesmo antígeno, a resposta se processa como se fosse o primeiro contato com ele.

De modo geral, a entrada de um microrganismo no organismo induz inicialmente uma resposta do tipo inato, que é rápida e controla parcialmente a proliferação do agente infeccioso enquanto se estabelece a resposta específica mais eficiente e capaz de eliminar o microrganismo.

LINFÓCITOS B, T E NK | DIFERENCIAÇÃO E RECEPTORES

Experimentos realizados com embriões de galinha, no início da década de 1960, revelaram um dos órgãos responsáveis pela diferenciação dos linfócitos. A bursa de Fabricius é uma massa de tecido linfático localizada próximo à cloaca das aves. Quando essa estrutura é destruída no embrião, a ave que se forma não é capaz de produzir anticorpos; portanto, a imunidade humoral, que depende da ação dos anticorpos, é prejudicada. Nessas galinhas, a quantidade de linfócitos em determinadas regiões dos órgãos linfáticos encontra-se extremamente reduzida. Os linfócitos afetados pela remoção da bursa de Fabricius são os linfócitos B ou células B. Nos mamíferos, incluindo-se a espécie humana, a diferenciação das células da linhagem linfocítica em linfócitos B ocorre em microambientes especializados da medula óssea.

Por outro lado, a remoção cirúrgica do timo de camundongos recém-nascidos resulta em deficiência acentuada nas respostas imunitárias de base celular, que dependem diretamente dos linfócitos T ou células T. Nesses animais também está prejudicada a produção de anticorpos, porque os linfócitos B dependem das células T para sua efetiva ativação e para a proliferação e produção da maioria das classes de anticorpos. Após esses experimentos em camundongos, foi comprovado que o timo tem nos mamíferos, incluindo seres humanos, um papel importante na diferenciação dos linfócitos T.

Os três tipos de linfócitos – B, T e NK – e seus vários subtipos são classificados de acordo com: o local onde se diferenciam, seus receptores e marcadores de superfície, suas funções (Tabela 14.1). Os receptores para antígenos existentes em linfócitos B ou células

B são moléculas transmembrana de anticorpos inseridas na membrana plasmática dessas células. Os receptores de linfócitos T ou células T são moléculas proteicas transmembrana chamadas de receptores de células T (TCR, *T-cell receptors*).

A partir de células precursoras da linhagem linfocítica, os linfócitos se originam na medula óssea e são chamados de linfócitos pró-B ou pró-T (Figura 14.5). Em seguida, essas células devem passar por processos de diferenciação durante os quais ocorrem vários eventos importantes para exercerem suas funções. Dentre esses eventos, serão destacados dois: a aquisição de receptores para antígenos e a seleção. Os linfócitos pró-B passam por esses processos na própria medula óssea, e os linfócitos pró-T, no timo. Os respectivos receptores para antígenos serão analisados mais adiante.

Os processos de seleção são importantes para as funções que os linfócitos exercerão depois. Ocorrem após a aquisição dos receptores pelas células B ou T que estão se diferenciando e resultam na capacidade de os linfócitos maduros distinguirem moléculas próprias (*self*) de moléculas estranhas ao organismo (*non-self*). De maneira simplificada, pode-se afirmar que linfócitos que reconhecem antígenos *self* ou que não são capazes de fazer essa distinção adequadamente são induzidos a entrar em apoptose. Somente são liberados linfócitos que reconhecem adequadamente proteínas estranhas, *non-self*.

Os linfócitos diferenciados nos órgãos linfáticos primários migram pela circulação sanguínea e linfática e chegam aos órgãos linfáticos secundários (baço, linfonodos) e ao tecido linfático associado às mucosas e aos folículos isolados, nos quais exercem suas principais funções. Os linfócitos T se estabelecem preferencialmente por determinados locais dos órgãos linfáticos,

que são denominados timo-dependentes, ricos em linfócitos T. São, por exemplo, a zona paracortical dos linfonodos, as bainhas periarteriais da polpa branca do baço e o tecido linfoide frouxo situado entre os folículos linfáticos das placas de Peyer e das tonsilas. Por outro lado, as regiões de tecido linfoide rico em linfócitos B são denominadas timo-independentes.

Tabela 14.1

Sumário dos tipos de linfócitos e suas funções.

Tipo	Principais funções
Linfócitos B	Apresentam receptores na membrana representados por moléculas de IgM e de outras classes de anticorpos. O tipo de anticorpo de superfície e o secretado podem se modificar durante uma reação imunitária. Quando ativada por antígeno específico, a célula prolifera por mitoses e se diferencia em plasmócitos, que secretam grande quantidade de anticorpos
Linfócitos B de memória	Linfócitos B que permanecem no organismo após a expansão clonal e a eliminação do antígeno estimulador da resposta imunitária, e que estão preparados para responder mais rapidamente, e com maior especificidade, a uma exposição subsequente ao mesmo antígeno
Linfócitos T citotóxicos	Apresentam, na superfície, receptores de células T (TCRs). São especializados no reconhecimento de antígenos sob a forma de determinantes antigênicos associados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos. Produzem perforinas e outras proteínas que destroem células estranhas, células infectadas por vírus ou outros microrganismos e algumas células cancerosas
Linfócitos T *helper* ou T auxiliares	Apresentam TCRs. Sintetizam citocinas e cooperam na ativação, proliferação e diferenciação de linfócitos T e B, controlando suas atividades efetoras. Ativam células fagocitárias para destruir microrganismos intracelulares
Linfócitos T reguladores	Apresentam TCRs. Modulam a expansão e as funções de células T e B, diminuindo as atividades dessas células

Linfócitos T de memória	Apresentam TCRs. São linfócitos T de longa vida que já passaram por expansão clonal e permanecem no organismo após a eliminação do agente estimulatório. Estão presentes em maior número do que no indivíduo *naïve*, e a resposta a uma nova exposição ao mesmo agente é rápida
Linfócitos *natural killers* (NK)	Não têm, na superfície, os receptores que caracterizam as células B e T. Atacam células infectadas por vírus e células cancerosas, sem necessidade de prévia estimulação. Não desenvolvem populações de memória

Os linfócitos que ainda não entraram em contato com o antígeno para o qual são específicos são denominados linfócitos *naïve* (*i. e.*, ingênuos ou inocentes).

É importante ressaltar que, após os linfócitos passarem pelos processos de seleção e serem eliminados em grande quantidade, permanece no organismo um número relativamente pequeno de linfócitos capazes de reconhecer cada um dos milhões de diferentes determinantes antigênicos possíveis.

Os linfócitos se deslocam continuamente pelo sangue e linfa entre os diversos órgãos e tecidos linfoides secundários e compensam sua baixa frequência pela grande mobilidade, “patrulhando” esses órgãos para a presença dos determinantes antigênicos complementares ao seu TCR. Após reconhecerem um antígeno, os linfócitos B e T inicialmente proliferam, passando por diversos ciclos mitóticos, em um processo chamado expansão clonal. Esse processo resulta em um grande número de células de um mesmo clone que reconhecem o antígeno estimulador original, dessa maneira amplificando a resposta imunitária.

► Linfócitos B

Os linfócitos B representam 5 a 10% dos linfócitos do sangue, cada um coberto por cerca de 150 mil moléculas de anticorpo na

forma de proteínas transmembrana. Antes do seu primeiro contato com um antígeno, os receptores para antígenos nos linfócitos B *naïve* são IgM. Quando ativada por um antígeno, a população de linfócitos B que o reconhece prolifera, aumentando o número de células que reconhecem especificamente aquele antígeno (Figura 14.6). Ao longo dos ciclos de ativação e proliferação, os linfócitos B passam a ser capazes de sintetizar e expressar outras classes de anticorpo na superfície e se diferenciam em plasmablastos, que secretam grande quantidade de anticorpo e têm vida curta. Algumas dessas células migram para os órgãos linfoides secundários, onde podem permanecer como plasmócitos de longa vida. À medida que o estímulo antigênico é eliminado, uma população de linfócitos B se diferencia em linfócitos B de memória imunológica, produtores de anticorpos de alta afinidade para o antígeno e que persistem longo tempo no organismo. Os linfócitos B de memória reagem muito rapidamente a uma exposição seguinte ao mesmo antígeno.

► Linfócitos T

Os linfócitos T representam 65 a 75% dos linfócitos do sangue. Seus precursores – linfócitos pró-T – originam-se na medula óssea, onde atravessam a parede de capilares sanguíneos e, pela circulação sanguínea, chegam ao timo. Nesse órgão eles proliferam e são submetidos a vários processos de seleção. Uma das finalidades da seleção é eliminar linfócitos que reconhecem moléculas *self* e que seriam capazes de reconhecer proteínas e células do próprio indivíduo. Devido aos processos de seleção, cerca de 95% dos linfócitos T que entram no timo são induzidos à morte celular por apoptose. O conjunto de processos de seleção de

células T que ocorre no timo é denominado educação tímica. No timo os linfócitos T também passam por processos de diferenciação que resultam no aparecimento de TCRs e de outras proteínas de superfície, originando subtipos de linfócitos T. Terminada a diferenciação no timo, os linfócitos T são transportados pelo sangue para os órgãos linfáticos secundários, onde se estabelecem, frequentemente em áreas definidas desses órgãos (timo-dependentes). Além disso, grande número de linfócitos T recircula pelo corpo (ver adiante).

Os subtipos de linfócitos T exibem características funcionais próprias (Figura 14.7). As células Th (T *helper* ou T auxiliares) secretam citocinas e cooperam e controlam a resposta imunitária exercida por outros linfócitos T, por linfócitos B e por outras células envolvidas na reação imunitária. Por exemplo, os linfócitos T *helper* estimulam a proliferação e a síntese de anticorpos das classes IgG, IgA e IgE pelos linfócitos B. As células T citotóxicas podem destruir células estranhas ao organismo (p. ex., células de órgãos transplantados), células cancerosas ou células infectadas por vírus ou microrganismos intracelulares. Essa ação direta sobre as células se dá devido a dois mecanismos principais. Um deles é a produção e secreção de proteínas chamadas perforinas, que promovem a formação de orifícios nas membranas plasmáticas das células a serem destruídas, provocando a lise das células. Pelo outro mecanismo, os linfócitos T citotóxicos induzem as células-alvo a entrarem no processo de morte programada, chamada de apoptose. Células T de memória permanecem no organismo durante muito tempo, permitindo uma rápida resposta a uma exposição seguinte ao mesmo determinante antigênico que foi reconhecido e que as estimulou inicialmente.

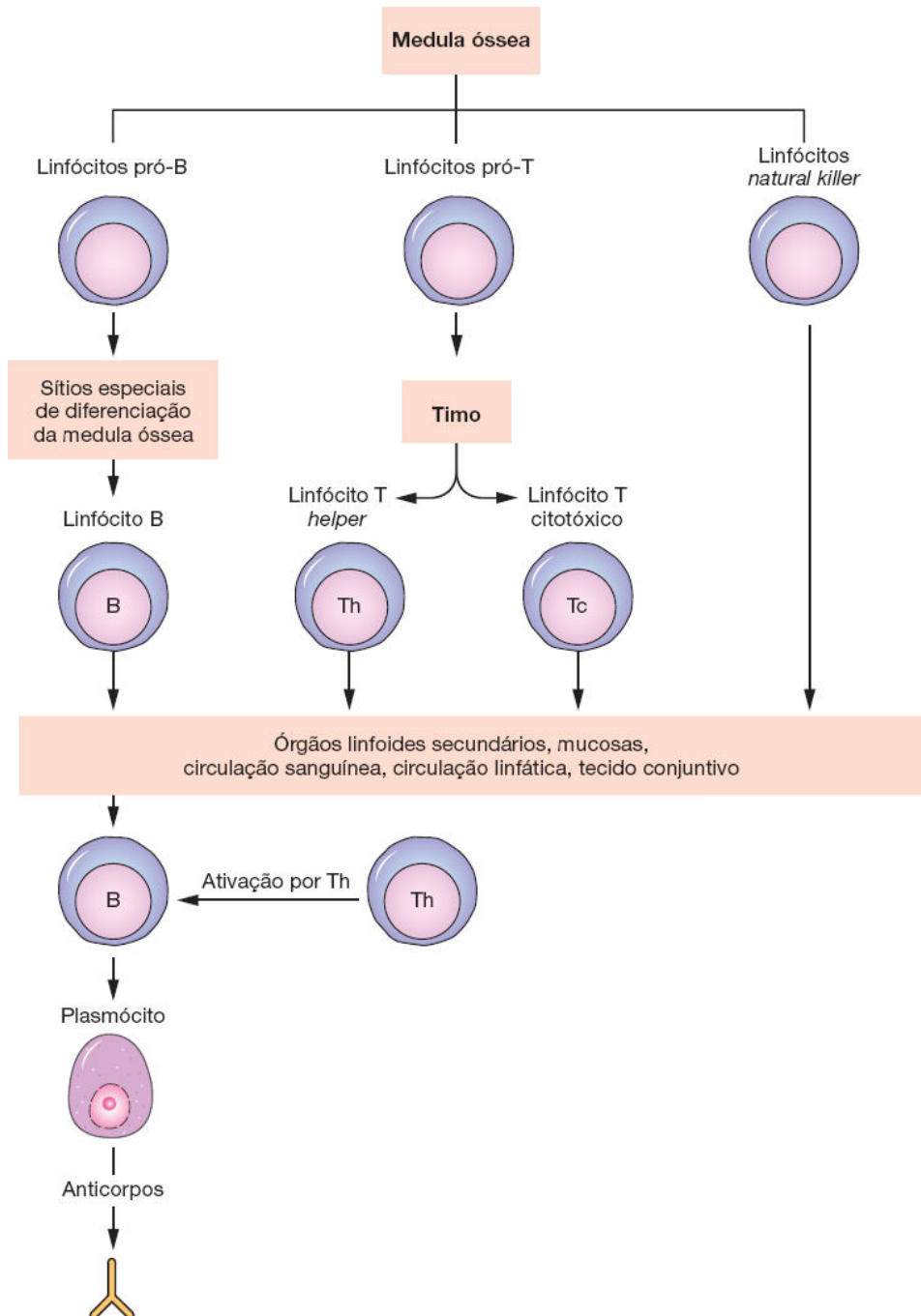



FIGURA 14.5 Diferenciação dos principais tipos de linfócitos após sua formação na medula óssea. Os linfócitos *natural killer* (NK) atuam na resposta imunitária celular, matando células infectadas. Os linfócitos pró-T imaturos são transportados pelo sangue da medula óssea para o timo, onde completam sua diferenciação e em seguida são transportados pelo sangue aos órgãos linfáticos periféricos (folículos linfáticos das mucosas, linfonodos, baço), dos quais saem para sua recirculação pelos vasos sanguíneos e linfáticos. Os linfócitos pró-B

passam por diferenciação na própria medula óssea, são liberados no sangue e transportados para os órgãos linfáticos periféricos.

Os linfócitos B e T não podem ser distinguidos morfologicamente em preparados rotineiros para microscopia óptica e eletrônica. A diferenciação entre essas células, e também entre seus subtipos, torna-se possível pelas proteínas de suas membranas, que podem ser identificadas por técnicas imunocitoquímicas e imunoquímicas. Uma das famílias de proteínas mais usadas para a diferenciação entre linfócitos é a das proteínas CD (p. ex., CD4, CD8).

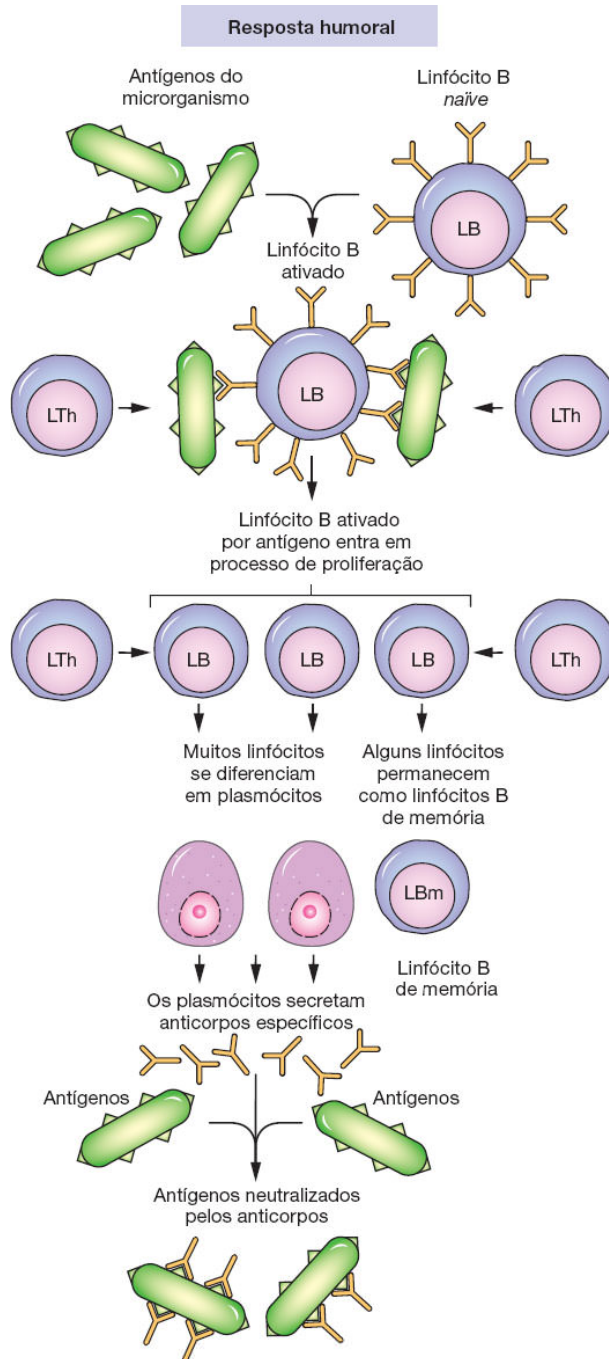



FIGURA 14.6 Esquema simplificado da resposta imunológica de tipo humoral. Esse tipo de resposta se baseia em reconhecimento de determinantes antigênicos por linfócitos B, amplificação dos clones de linfócitos que reconheceram os determinantes, ativação dos linfócitos e produção de anticorpos após sua transformação em plasmócitos. Linfócitos T são necessários para a resposta do tipo humoral.

HISTOLOGIA APLICADA

As células T *helper* são atacadas e mortas pelos retrovírus HIV, que causam a síndrome da imunodeficiência adquirida, conhecida como AIDS. Essa síndrome deprime o sistema imunitário dos pacientes, tornando-os muito suscetíveis ao ataque por microrganismos, mesmo os que, em geral, não causam doenças em pessoas não infectadas pelo HIV.

▶ Linfócitos NK

O linfócito NK ou célula NK não apresenta na superfície nem os receptores encontrados nas células B, nem os TCRs que caracterizam as células T. No sangue circulante, 10 a 15% dos linfócitos são do tipo NK. Eles são chamados de *natural killers* porque atacam microrganismos, células cancerosas e células infectadas por vírus, sem necessidade de estímulo prévio e de reconhecimento antigênico. Estão envolvidos principalmente com a resposta imunológica inata ou inespecífica, auxiliados por células inflamatórias.

▶ Receptores de superfície dos linfócitos B e T

Os receptores para antígenos presentes na superfície de linfócitos B ou T são moléculas diferentes. Os linfócitos B que estão em processo de diferenciação (e que, portanto, ainda não tiveram contato com antígenos) sintetizam receptores representados por

moléculas de IgM. Diferem das moléculas de IgM regulares, circulantes no plasma, pela presença de uma porção adicional que as transforma em uma molécula transmembrana. Os linfócitos B sintetizam moléculas de IgM e as colocam na superfície, com os seus sítios de ligação para antígenos voltados para o meio extracelular. Deve-se ressaltar que, ao longo dos ciclos de reconhecimento antigênico, ativação e proliferação, altera-se o tipo de anticorpo sintetizado e expresso na superfície, que age como o receptor de superfície dos linfócitos B. Outras classes de anticorpos substituem a IgM nessa função.

Os receptores para antígenos das células T são complexas moléculas proteicas, as TCRs, cujas porções reconhecedoras de antígenos se situam na superfície externa da molécula.

Os receptores dos dois tipos de linfócitos, B e T, são sintetizados no retículo endoplasmático granuloso e, por meio de vesículas de transporte formadas no complexo de Golgi, são inseridos na membrana plasmática.

RECONHECIMENTO DE ANTÍGENOS, CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS E COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE

A resposta imunitária é efetuada por linfócitos B e T que reconheceram moléculas estranhas, isto é, antígenos. Essa

resposta é complexa e depende de outras células e de várias moléculas reguladoras. Os linfócitos B e T diferem na maneira pela qual reconhecem antígenos.

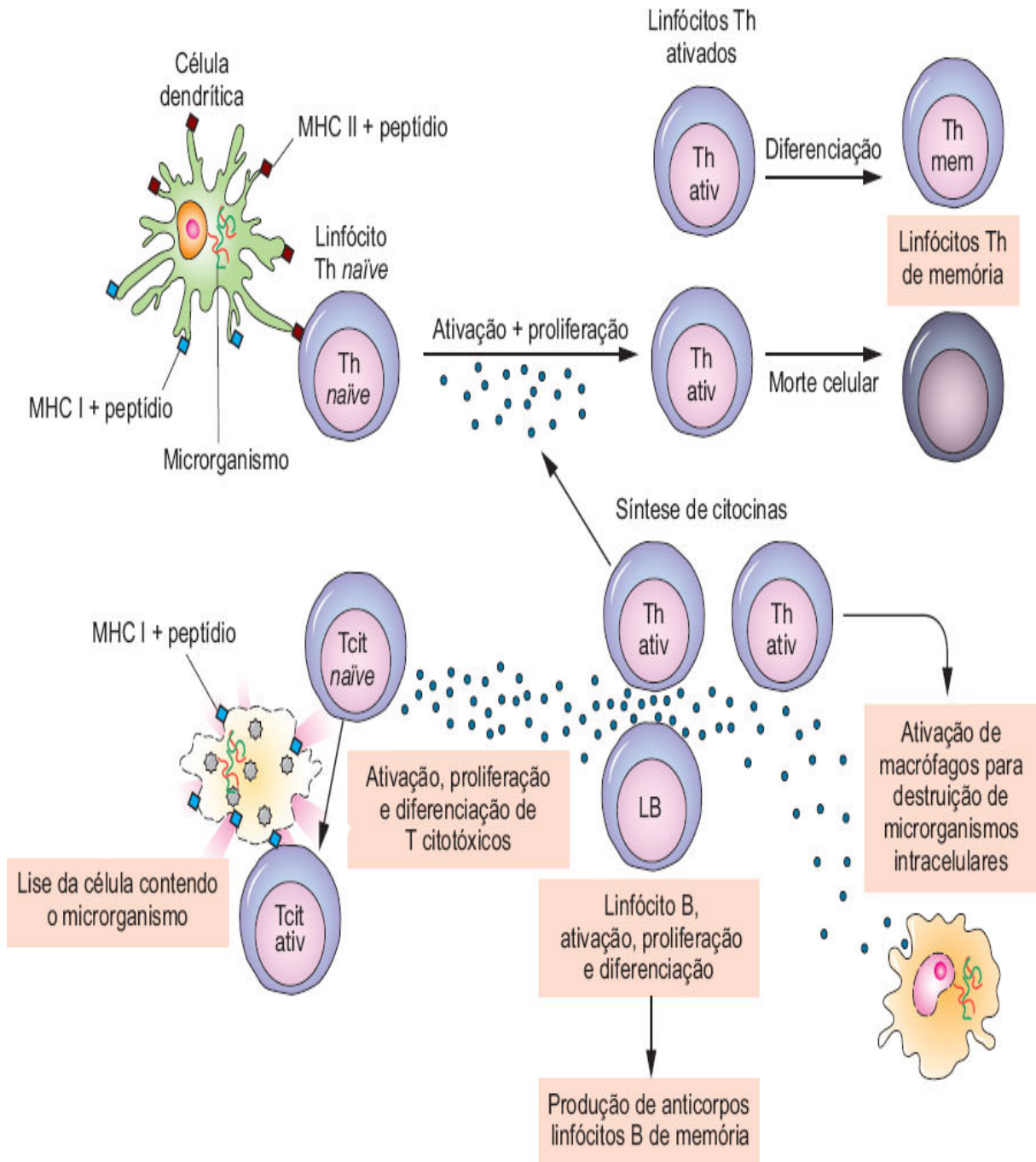



FIGURA 14.7 Esquema simplificado de eventos que ocorrem durante uma resposta imunológica do tipo celular: linfócitos T *naïve* reconhecem

determinantes antigênicos apresentados por uma célula apresentadora de antígenos (neste exemplo, uma célula dendrítica). Os linfócitos são ativados e influenciados por citocinas e proliferam, amplificando a população dos clones que reconhecem esses determinantes antigênicos. Os linfócitos ativados podem permanecer como células T de memória, podem destruir outras células e podem induzir a atividade de outras células, como macrófagos e linfócitos B (neste exemplo).

► Reconhecimento de antígenos por células B

Os linfócitos B reconhecem a conformação espacial de moléculas inteiras ou de fragmentos de moléculas de proteínas, polissacarídios, lipídios e outras moléculas que tenham conformação tridimensional.

São capazes de reconhecer determinantes antigênicos em moléculas isoladas ou na superfície de microrganismos (bactérias, vírus, protozoários, fungos), ou ainda presentes em fragmentos de células infectadas por microrganismos e em superfícies de células tumorais. O reconhecimento de um antígeno provoca proliferação dos linfócitos que o reconheceram, originando clones de linfócitos B capazes de reconhecer aquele antígeno.

► Reconhecimento de antígenos por células T

O reconhecimento de antígenos por TCRs depende de pelo menos duas condições importantes.

A primeira é que as moléculas de antígenos sejam apresentadas aos receptores sob a forma de peptídios, isto é, pequenas sequências lineares de aminoácidos (de 7 a 15) colocados na superfície de outra célula. Dessa maneira, uma grande molécula proteica estranha pode ser reconhecida por vários linfócitos diferentes, pois é constituída de inúmeros determinantes antigênicos, ampliando a possibilidade de seu reconhecimento por diferentes linfócitos e aumentando a eficiência de uma resposta imunitária.

Considerando a população que sai do timo, são relativamente poucos os linfócitos T que compartilham idênticos TCRs, capazes de reconhecer especificamente apenas um, e só aquele determinante antigênico. O conjunto desses linfócitos recebe o nome de "clone", que pode conter desde umas poucas até cem células, segundo diferentes estimativas.

Quando um linfócito T é estimulado por um determinante antigênico, ele prolifera, originando muitas células-filhas idênticas, fenômeno denominado amplificação clonal. Após o antígeno original ser eliminado, persistem as células de memória que reconhecem o mesmo determinante antigênico em número muito maior que na situação pré-estimulação.

A segunda condição importante para o reconhecimento de determinantes antigênicos por TCRs é a necessidade de os peptídios estarem associados a moléculas existentes na superfície de outras células. É o processo denominado apresentação de antígenos. As moléculas às quais estão ligados os determinantes são as proteínas do MHC (ver adiante).

► Células apresentadoras de antígenos

Um importante grupo de células denominadas células apresentadoras de antígenos (APCs) é especializado na apresentação de antígenos para células T.

Vários tipos celulares podem agir como APCs: células dendríticas, macrófagos, células de Langherans da epiderme e linfócitos B. As APCs são encontradas em muitos locais do corpo e, por via sanguínea ou linfática, migram para os órgãos linfáticos, onde exercem sua função de apresentação de antígenos e estimulação de uma resposta imunológica.

Para serem expostos na superfície de APCs e serem reconhecidos por TCRs, os determinantes antigênicos devem estar associados a proteínas do MHC sintetizadas por essas células.

► Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade

As proteínas do MHC são moléculas de vertebrados codificadas na região gênica, chamada complexo principal de histocompatibilidade. Na espécie humana, um relevante grupo de proteínas do MHC é denominado HLA (*human leukocyte antigen*), porque foi originalmente descrito em leucócitos.

Há duas classes de proteínas codificadas no MHC – MHC I e MHC II – com composições diferentes de suas cadeias (Figura 14.8). Ambas as classes têm regiões cujas cadeias formam uma fenda tridimensional, na qual se encaixa o polipeptídio de um determinante antigênico a ser apresentado aos linfócitos T.

As proteínas do MHC são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG) e, durante a síntese, permanecem inseridas nas membranas das cisternas do REG sob a forma de proteínas transmembrana. A extremidade da molécula de MHC que possui as fendas moleculares está voltada para o interior da cisterna do REG. Após a síntese, as proteínas de MHC são encaminhadas para o complexo de Golgi. Na face trans dessa organela, vesículas de transporte em cujas membranas estão inseridas moléculas de MHC são formadas e conduzidas para a superfície celular. Quando as vesículas se fundem com a membrana plasmática, transferem para esta as moléculas de MHC, de modo a expor para o exterior da célula a região da molécula com a fenda molecular.

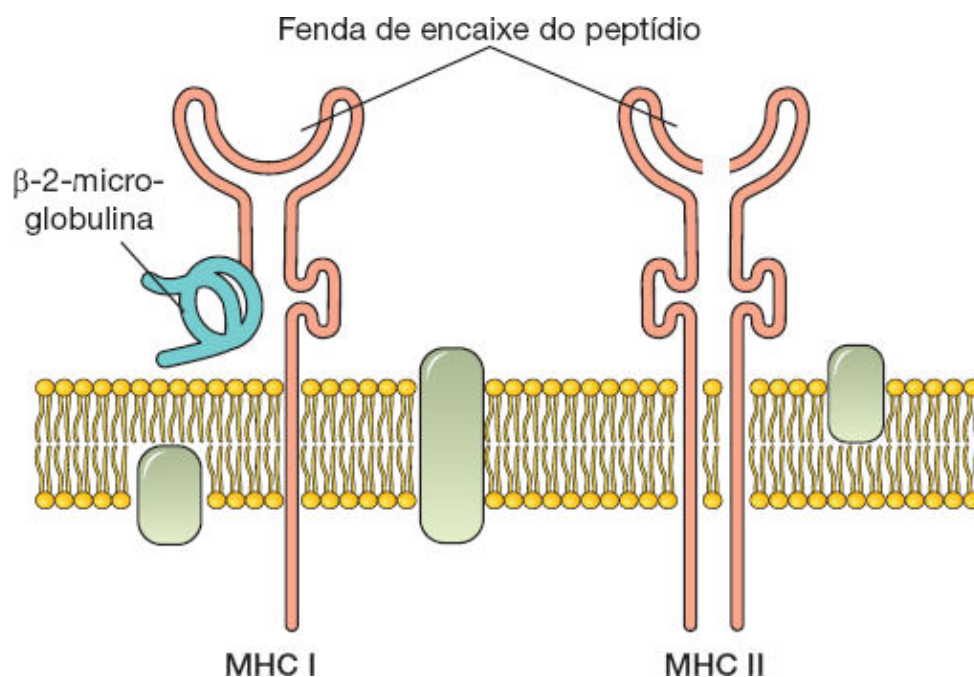



FIGURA 14.8 Representação esquemática dos dois tipos de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Ambos apresentam uma fenda para encaixe do peptídio a ser apresentado e reconhecido por um linfócito T.

As proteínas MHC I são encontradas na superfície de todas as células nucleadas do corpo, enquanto as proteínas MHC II são encontradas apenas na superfície das APCs.

O sistema imunitário distingue as moléculas de MHC próprias (*self*) do indivíduo de moléculas de MHC estranhas (*non-self*), provenientes de outro indivíduo. A composição dessas moléculas é única para cada pessoa, e esse é o principal motivo pelo qual enxertos e transplantes de órgãos são rejeitados, exceto quando feitos entre gêmeos univitelinos (gêmeos idênticos), que têm idêntica constituição molecular de MHC.

PROCESSAMENTO E APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS POR MHC

Enquanto os linfócitos B reconhecem antígenos pela configuração espacial de moléculas inteiras ou de fragmentos de moléculas, os linfócitos T, por outro lado, reconhecem determinantes antigênicos apenas sob a forma de peptídios constituídos de pequenas sequências lineares de 7 a 15 aminoácidos. Os linfócitos T somente reconhecem determinantes antigênicos colocados nas fendas das moléculas de MHC de APCs.

O processamento do antígeno pelas APCs é essencial para que ocorra a ativação dos linfócitos T, pois eles não reconhecem moléculas antigênicas nativas (*i. e.*, que não foram processadas).

O processamento de antígenos é o mecanismo pelo qual as células digerem proteínas, transformando-as em pequenos peptídios que serão ligados às moléculas do MHC dos tipos I ou II.

Ao processamento de antígenos, segue-se a colocação de seus pequenos fragmentos na superfície celular, fenômeno denominado apresentação de antígenos.

Os antígenos que serão processados e apresentados têm duas origens principais: antígenos presentes no citosol ou antígenos provenientes do meio extracelular. Essa distinção é importante, pois os antígenos do primeiro grupo irão ligar-se a proteínas MHC I, e, na maioria dos casos, os do segundo grupo se ligam a proteínas MHC II.

► Processamento e apresentação de antígenos presentes no citosol

Proteínas presentes no citosol, derivadas de patógenos (vírus, determinadas bactérias e certos protozoários) que vivem no interior da célula infectada, proteínas de células tumorais e proteínas derivadas da própria célula são digeridas por agregados multicatalíticos de proteases existentes nos proteassomos, originando peptídios com 7 a 15 aminoácidos (Figura 14.9). Esses peptídios são transportados para o interior de cisternas do REG e se encaixam nas fendas moleculares de proteínas MHC I recém-sintetizadas e parcialmente inseridas nas membranas do REG. As proteínas MHC I associadas aos peptídios são encaminhadas para o complexo de Golgi e, em seguida, colocadas na membrana plasmática por meio de vesículas de transporte. A extremidade da molécula que compreende as fendas moleculares contendo os peptídios está voltada para o espaço extracelular, onde os peptídios podem ser reconhecidos por TCRs.

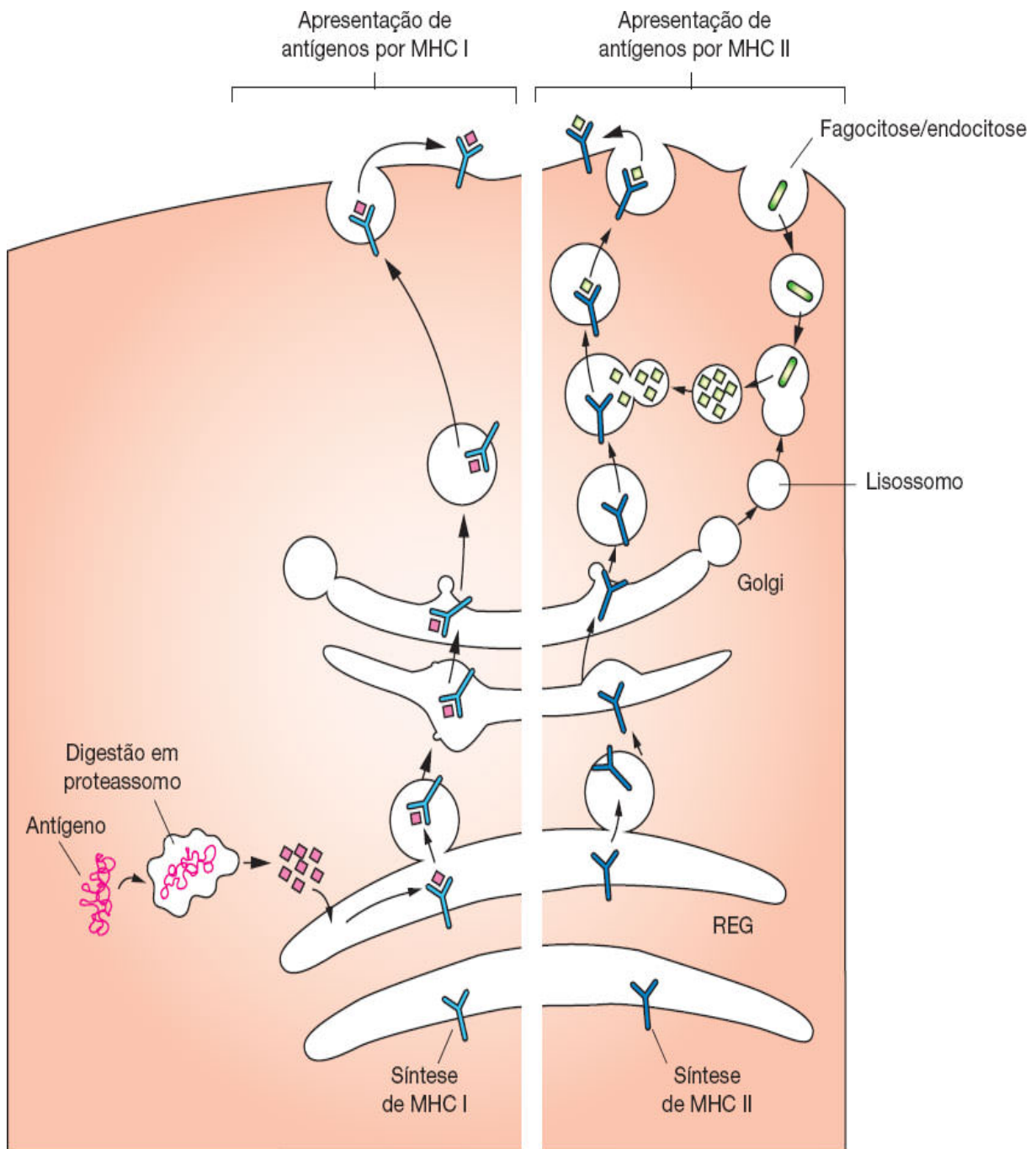



FIGURA 14.9 Esquema simplificado da síntese de moléculas de MHC, sua associação com peptídios (determinantes antigênicos) e sua colocação na superfície celular. As moléculas de MHC são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG) e, em seguida, transportadas para o complexo de Golgi. Observe que as moléculas MHC I se associam a peptídios derivados de moléculas digeridas em proteassomos (*sequência à esquerda*). As moléculas

MHC II, no entanto, se associam a peptídios resultantes da digestão lisossômica de moléculas fagocitadas ou endocitadas (*sequência à direita*).

► Processamento e apresentação de antígenos presentes no meio extracelular

Microrganismos, células, fragmentos celulares e moléculas presentes no meio extracelular são endocitados ou fagocitados e digeridos por enzimas lisossômicas e reduzidos a peptídios (ver Figura 14.9). Vesículas que contêm esses peptídios se fundem com as que transportam moléculas MHC II recém-sintetizadas, oriundas do complexo de Golgi. Após a fusão das vesículas, os peptídios se ligam às fendas moleculares das moléculas MHC II. Esses conjuntos MHC II-peptídio são transportados para a membrana plasmática com a qual se fundem e passam a fazer parte da membrana plasmática, com as fendas moleculares e os peptídios voltados para o espaço extracelular.

HISTOLOGIA APLICADA

Transplante de órgãos

Os enxertos de tecidos e transplantes de órgãos podem ser classificados em: autólogos, quando o tecido ou órgão é enxertado no mesmo indivíduo (p. ex., enxertos de pele); isólogos, quando o transplante provém de um gêmeo idêntico; homólogos, quando realizados entre indivíduos diferentes,

porém da mesma espécie; e heterólogos, quando realizados entre espécies diferentes.

Os transplantes autólogos e isólogos são bem-sucedidos, desde que se estabeleça uma circulação sanguínea eficiente. Nesses casos, não há rejeição, pois as células transplantadas são geneticamente idênticas às do receptor e apresentam as mesmas moléculas de MHC em suas superfícies. Assim, o organismo reconhece as células transferidas como sendo iguais às suas e não desenvolve uma resposta imunitária.

Os enxertos homólogos e heterólogos, por sua vez, são formados por células cujas membranas contêm moléculas de MHC estranhas ao hospedeiro, sendo reconhecidas e tratadas como tais. A rejeição dos transplantes deve-se principalmente à atividade dos linfócitos NK e linfócitos T *helper* e T citotóxicos, que infiltram e destroem as células do enxerto.

CITOCINAS NA RESPOSTA IMUNITÁRIA

A alta complexidade da resposta imune é controlada por diversas moléculas, principalmente do grupo das citocinas, um grupo de peptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular (entre 8 e 80 kDa). As citocinas influenciam tanto a resposta humoral como a resposta celular (ver Figuras 14.5 e 14.7). Além disso, elas agem sobre as células de outros sistemas que contenham receptores apropriados, participando da resposta inflamatória, da cicatrização das feridas, da hematopoese e de outros processos biológicos. A maioria das citocinas é produzida pelas células do

sistema imunitário, como linfócitos, macrófagos e leucócitos, porém muitas são sintetizadas por outras células, como as células endoteliais e os fibroblastos. As citocinas que funcionam como mediadoras entre leucócitos são chamadas de interleucinas (IL), as que são produzidas pelos linfócitos são conhecidas como linfocinas, e as sintetizadas pelos monócitos e macrófagos são as monocinas. Quimiotaxinas são citocinas que atraem leucócitos para as regiões de inflamação.

As interferonas do tipo I são citocinas glicoproteicas produzidas por células que sejam invadidas por microrganismos intracelulares, especialmente vírus, e atuam sobre a própria célula e sobre células epiteliais ou outras, como macrófagos e fibroblastos que tenham receptores específicos para interferona I, induzindo essas células a produzirem moléculas que inibem a multiplicação do agente invasor. Outro tipo de interferona, interferona-gama, é produzido principalmente por linfócitos T *helper* e é um potente indutor de atividade microbicida em macrófagos.

HISTOLOGIA APLICADA

Doenças autoimunes

A autoimunidade é uma resposta imunitária contra autoantígenos, isto é, moléculas *self*. Nesse processo, ocorre uma falha na capacidade do sistema imunitário para distinguir entre as moléculas do organismo (*self antigens*) e as moléculas estranhas (*non-self antigens*). Participam das doenças autoimunes linfócitos T e B, embora os distúrbios celulares que causam essas doenças não estejam ainda totalmente esclarecidos. Algumas dessas doenças são específicas de certos órgãos e outras são sistêmicas (generalizadas). São

exemplos: o diabetes tipo I (juvenil), em razão da ação conjunta de linfócitos T *helper* e citotóxicos na destruição das células beta das ilhotas de Langerhans, que sintetizam insulina (ver Capítulo 20, *Glândulas Endócrinas*); e a miastenia, que afeta a contração de músculos importantes, como o diafragma, e é causada por anticorpos contra os receptores de acetilcolina das fibras musculares esqueléticas (ver Capítulo 10, *Tecido Muscular*). Em certos casos, os anticorpos, ao se ligarem aos receptores, ativam o funcionamento do órgão afetado, como no hipertireoidismo de Graves (ver Capítulo 20), em que a tireoide é estimulada pelos anticorpos.

As citocinas podem atuar nas células que as produziram (por sinalização autócrina), nas células localizadas a curta distância (por sinalização parácrina), ou nas células distantes (por sinalização endócrina).

As citocinas chamadas de fatores de necrose tumoral exercem múltiplas atividades. Esses fatores estimulam a expressão de moléculas de aderência entre as células, a secreção de outras citocinas pelos macrófagos e a apoptose de células-alvo. Além disso, têm efeitos sistêmicos, como a indução de febre.

PARA SABER MAIS

Sistema do complemento

O sistema do complemento é constituído por aproximadamente 20 proteínas presentes no plasma e produzidas principalmente no fígado, cada uma designada pela letra C seguida de um número. Esse nome se deve ao fato de que o sistema

“complementa” alguns processos inflamatórios (ver Figuras 14.4 e 14.10).

O sistema do complemento pode ser ativado por mecanismos independentes ou dependentes da presença de complexos antígeno-anticorpo. No primeiro caso, as moléculas ajudam a imunidade inata na eliminação dos microrganismos, e no segundo caso, as moléculas geradas pela ativação potenciam a resposta imunitária específica e a resposta inflamatória. A ligação de componentes iniciais do sistema do complemento à parede de microrganismos ou aos complexos formados, por exemplo, por anticorpo ligado à superfície de bactérias desencadeia cascatas de reações enzimáticas que se propagam aos outros componentes do sistema e geram fragmentos ativados (ver Figura 14.10). Por exemplo, a ativação do complemento faz com que sejam adicionadas à superfície de uma bactéria moléculas para as quais os macrófagos têm receptores, o que facilita a fagocitose. A ativação do complemento também origina um complexo molecular terminal capaz de se inserir na membrana das bactérias.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

As células dendríticas (DC, *dendritic cell*) se originam na medula óssea, a partir de células precursoras comuns para as linhagens monocítica e dendrítica; na própria medula ocorre a separação entre as duas linhagens, e as células pré-dendríticas migram da medula para povoar os órgãos linfoides e não linfoides do organismo.

As células dendríticas são encontradas em muitos órgãos. Nos órgãos linfáticos, são numerosas nas áreas ricas em linfócitos T. São consideradas as principais APCs e imunoestimuladoras, porque apresentam antígenos e estimulam a ativação inicial de linfócitos T. Existem diversas subpopulações de DCs distribuídas nos diversos órgãos e que podem ser identificadas pela presença de distintos marcadores de superfície. Algumas dessas subpopulações produzem citocinas específicas.

As células dendríticas imaturas se caracterizam por sua grande capacidade de capturar e processar antígenos; porém, têm pequena capacidade para estimular células T e são encontradas em circulação. A ativação por citocinas nos órgãos linfoides ou em regiões de inflamação as torna eficientes na ativação de linfócitos T. A capacidade de as células dendríticas serem atraídas para os locais de inflamação ou de penetração de antígenos ou migrarem para os órgãos linfáticos é uma atividade importante. Por exemplo, antígenos que penetram a pele, uma ocorrência frequente devido ao contato da pele com o meio externo, são captados por células de Langerhans e transportados, via vasos linfáticos, para o linfonodo satélite da região, onde se inicia a resposta imunitária contra eles. As células dendríticas também podem captar antígenos e levá-los até o baço ou outros órgãos linfáticos secundários pela circulação sanguínea ou linfática.

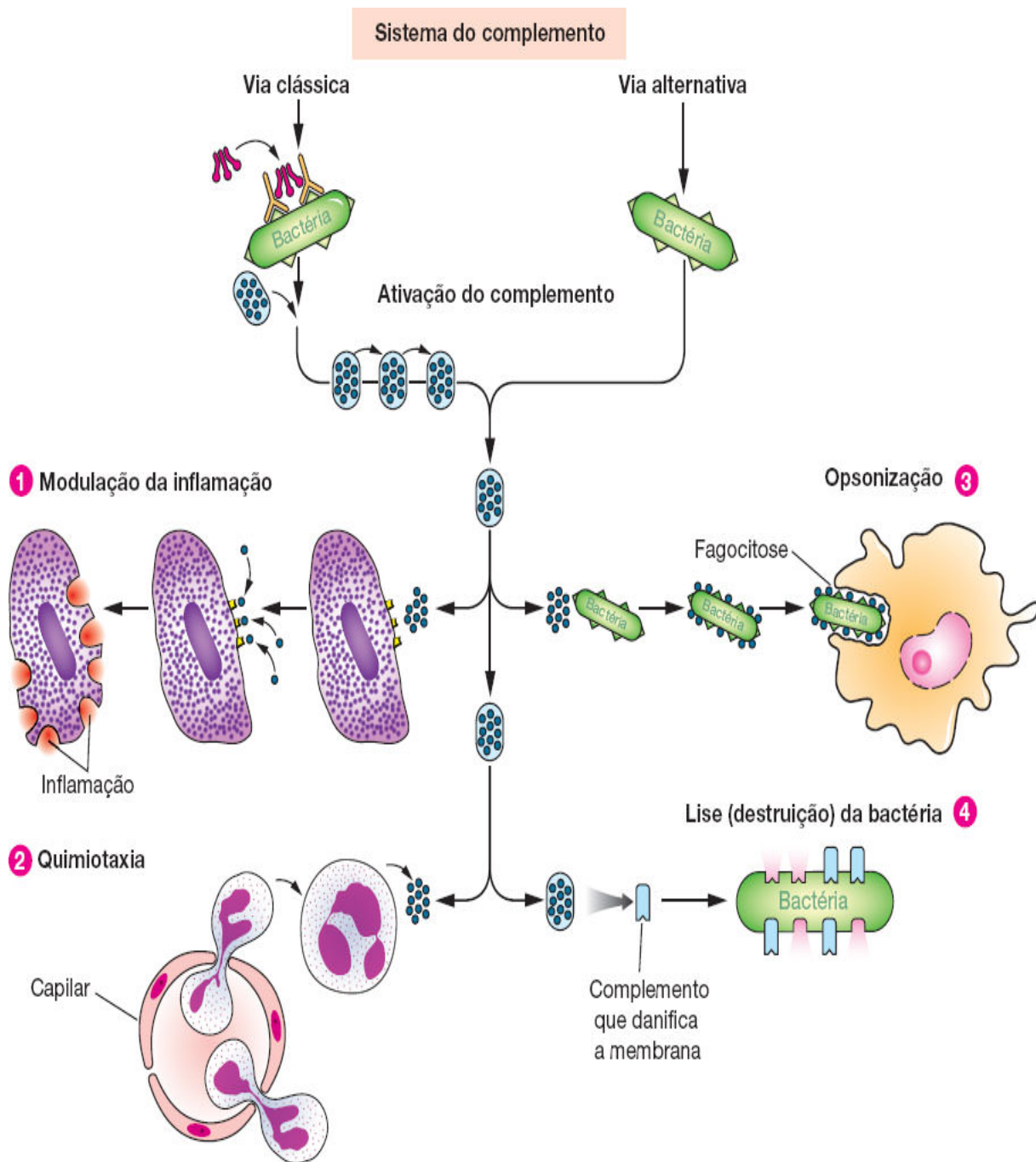



FIGURA 14.10 A ativação do sistema do complemento resulta em vários tipos de eventos que auxiliam o organismo a combater alguns tipos de agentes infecciosos.

Nos centros germinativos dos folículos linfáticos de linfonodos, baço e outros órgãos linfáticos, existem as células foliculares dendríticas, que têm morfologia semelhante às das verdadeiras células dendríticas, mas são funcionalmente diferentes. As células foliculares dendríticas não derivam da medula óssea e não são capazes de incorporar antígenos por endocitose, não participando do processamento de antígenos. Portanto, elas não funcionam como APCs. Todavia, as células foliculares dendríticas captam complexos antígeno-anticorpo e os mantêm em sua superfície por longos períodos de tempo (sem internalizá-los), mantendo, assim, a estimulação de linfócitos B por muito tempo.

TIMO

O timo é um órgão situado no mediastino, atrás do esterno e na altura dos grandes vasos do coração. É formado por dois lobos, envolvidos por uma delicada cápsula de tecido conjuntivo denso. A cápsula origina delgados septos, que dividem o parênquima em inúmeros pequenos lóbulos (Figura 14.11), cuja porção central frequentemente se continua com a região equivalente de lóbulos adjacentes.

Enquanto os outros órgãos linfoides são de origem exclusivamente mesodérmica, o timo tem origem embriológica dupla: mesodérmica e endodérmica. Seus linfócitos provêm da medula óssea, onde se formam a partir de células mesenquimatosas. Os linfócitos migram da medula óssea e invadem um esboço epitelial derivado do endoderma da terceira e da quarta bolsa faríngea. Além dos linfócitos, também migram para o esboço tímico algumas células de origem mesenquimatosa

derivadas da crista neural e as células precursoras de células endoteliais. A migração por via sanguínea de linfócitos para o timo a partir da sua origem no tecido hematopoético se inicia na espécie humana por volta da sétima/oitava semana de vida intrauterina.

Ao contrário dos outros órgãos linfáticos, o timo não possui folículos linfoides. Cada lóbulo é formado de uma parte periférica denominada zona cortical, que se cora mais intensamente pela hematoxilina, por ter maior concentração de linfócitos. A cortical envolve a parte central de cada lóbulo, mais clara, denominada zona medular (Figura 14.12). Na medular encontram-se estruturas características do timo, os corpúsculos de Hassall.

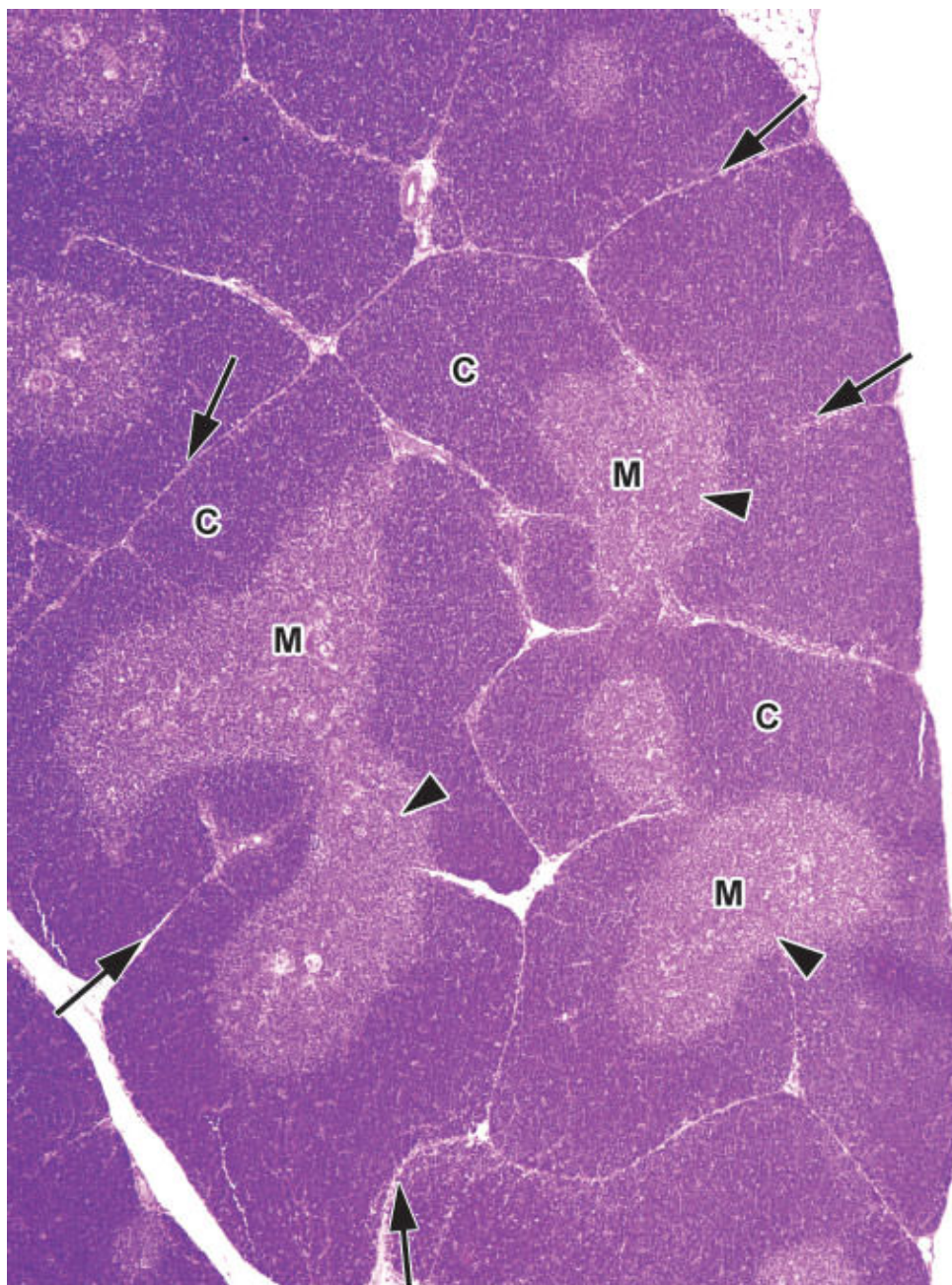



FIGURA 14.11 Corte de timo. Esse órgão possui dois lobos, cada qual constituído por inúmeros lóbulos delimitados por delgadas paredes de tecido conjuntivo (*setas*). Cada lóbulo é formado por uma zona cortical periférica (C) e por uma zona medular central (M). As regiões medulares de lóbulos adjacentes podem se continuar de um lóbulo para outro (*pontas de seta*). (HE. Vista panorâmica.)

As células mais abundantes no timo são os linfócitos T em diversos estágios de diferenciação e maturação (Figura 14.13). Além dos linfócitos T, o timo contém células reticulares epiteliais, células dendríticas, macrófagos e fibroblastos.

► Células reticulares epiteliais

As células reticulares epiteliais têm núcleos grandes, cromatina delicada e pouco corada e citoplasma com numerosos prolongamentos que se ligam aos das células adjacentes por desmossomos. Os prolongamentos são muito delgados e não podem ser observados por microscopia óptica em preparados rotineiros. Ao microscópio eletrônico de transmissão, podem ser observados grânulos semelhantes a grânulos de secreção e feixes de filamentos intermediários constituídos de citoqueratinas, o que evidencia a origem epitelial dessas células. Diversos estudos mostraram diferenças entre as células reticulares epiteliais do timo, mas não existe unanimidade quanto ao número de tipos, e autores sugerem que alguns possam ser variantes funcionais de uma quantidade mais reduzida de tipos.

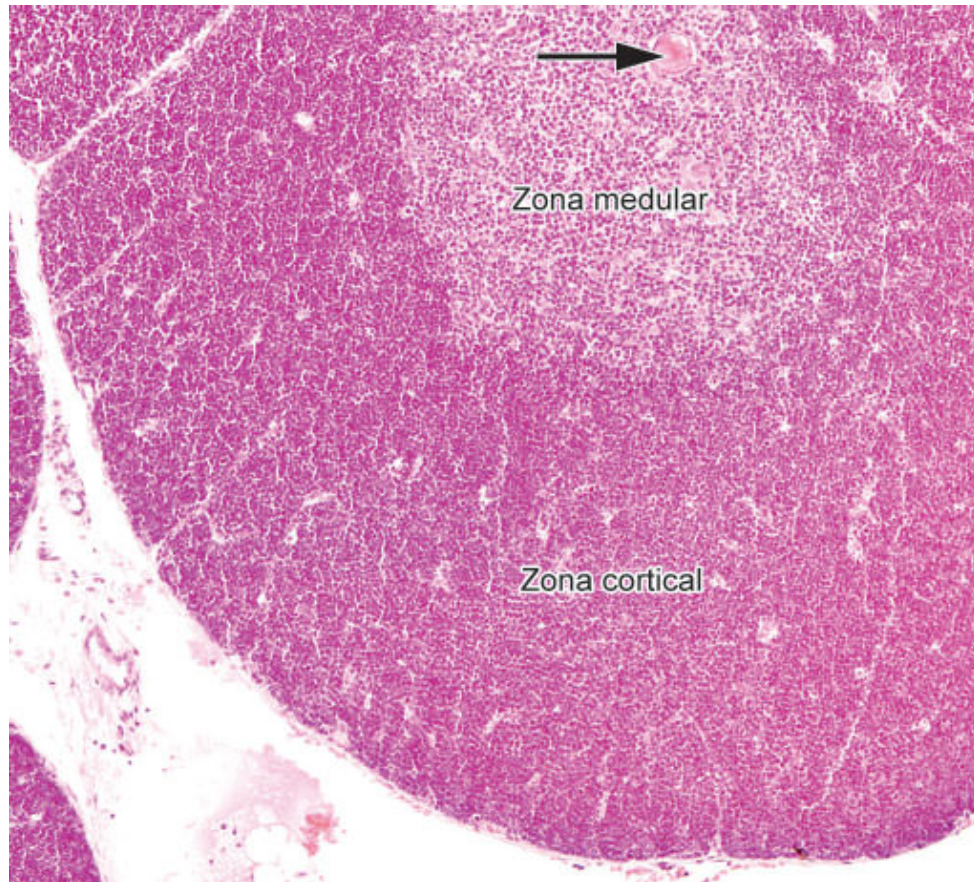



FIGURA 14.12 Corte de timo, em que se observa parte de um lóbulo tímico formado pela região cortical bastante corada e contendo muitos linfócitos e uma região medular menos corada e com menos linfócitos. A *seta* indica um corpúsculo de Hassall na região medular. (HE. Pequeno aumento.)

As células reticulares epiteliais não produzem fibras reticulares, ao contrário das células reticulares presentes em outros órgãos linfáticos do corpo. As células reticulares epiteliais e seus prolongamentos unidos por desmossomos formam uma malha tridimensional cujos espaços são ocupados por células, principalmente linfócitos T, que proliferam e se diferenciam neste retículo. Além disso, as células reticulares epiteliais formam uma

camada revestindo internamente o tecido conjuntivo da cápsula e dos septos.

► Diferenciação de linfócitos T no timo

Os linfócitos pró-T, não diferenciados funcionalmente, multiplicam-se intensamente na zona cortical e, em uma segunda etapa, migram para a zona medular do timo. Os linfócitos em diferenciação no interior do timo são também chamados de timócitos. Os linfócitos T diferenciados, já portadores de TCRs, entram na corrente sanguínea, atravessando a parede das vênulas do timo, e são transportados pelo sangue para outros órgãos linfáticos e para o tecido conjuntivo.

Durante o trajeto pelo timo, ocorrem processos de seleção e educação tímica, já mencionados. Somente os timócitos que adquiriram TCRs íntegros e passaram por processo de seleção sobrevivem e saem do timo sob a forma de linfócitos T. São eliminados os linfócitos cujos receptores não se ligam a determinantes antigênicos presentes no timo e os que reagem com muita afinidade de ligação aos antígenos do próprio organismo expresso no timo (linfócitos autorreativos).

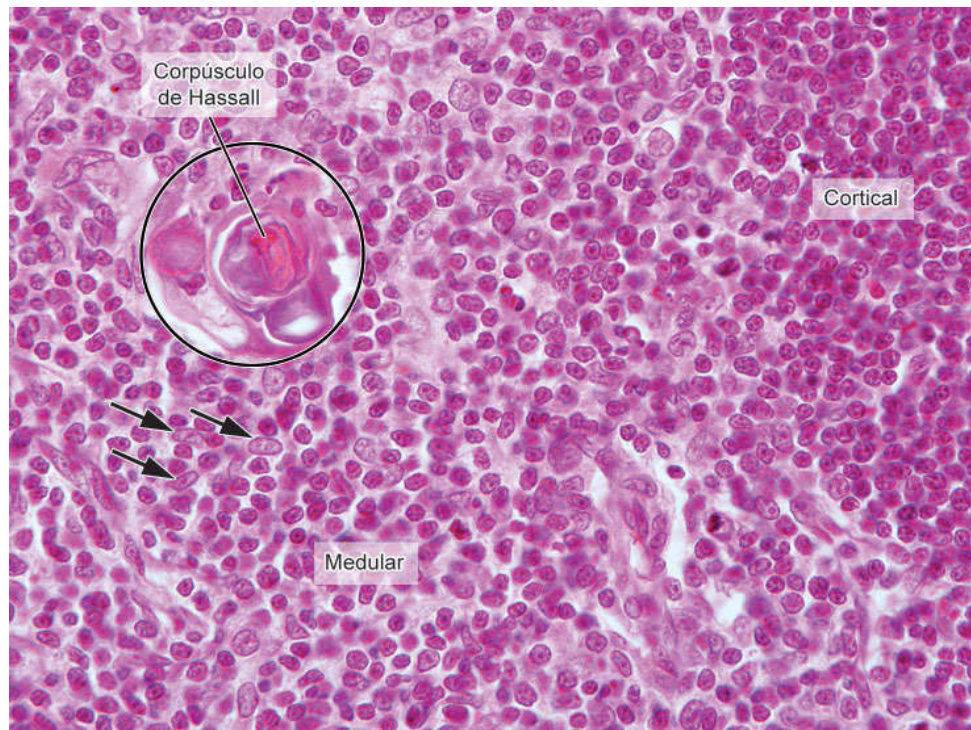



FIGURA 14.13 Corte de timo na região de transição entre as zonas cortical e medular. Os linfócitos constituem a grande maioria das células do timo. Células com núcleo claro e ovalado (*setas*) são provavelmente células reticulares epiteliais. Um corpúsculo de Hassall pode ser visto na zona medular, delimitado pelo *círculo*. (HE. Médio aumento.)

Corpúsculos de Hassall

Os corpúsculos de Hassall (ver Figuras 14.12 a 14.14) têm diâmetro de 30 a 150 μm e são formados por células reticulares epiteliais organizadas em camadas concêntricas unidas por numerosos desmossomos. Algumas dessas células, principalmente as mais centrais, podem degenerar e morrer, deixando restos celulares que podem calcificar. Os corpúsculos de Hassall são encontrados exclusivamente na região medular do timo e sua

observação em cortes histológicos auxilia o diagnóstico diferencial entre órgãos linfáticos.

► Vascularização e barreira hematotímica

Artérias penetram no timo pela cápsula, ramificam-se e aprofundam-se no órgão, seguindo os septos conjuntivos, onde originam arteríolas que penetram no parênquima, seguindo pelo limite entre a cortical e a medular. Essas arteríolas formam capilares que entram na cortical, ramificam-se e se anastomosam; depois descrevem um arco, dirigindo-se para a medular, onde desembocam em vênulas. A medular recebe capilares diretamente das arteríolas do limite corticomedular.

Os capilares do timo contêm endotélio sem poros e lâmina basal muito espessa. Células reticulares epiteliais envolvem externamente os capilares, contribuindo para a formação da barreira hematotímica, cujos outros componentes são os seguintes: os pericitos dos capilares, a lâmina basal do endotélio, a lâmina basal das células reticulares e as células endoteliais não fenestradas da parede capilar. A barreira hematotímica, que só existe na zona cortical, dificulta a entrada de antígenos contidos no sangue na camada cortical (local onde estão se diferenciando linfócitos T).

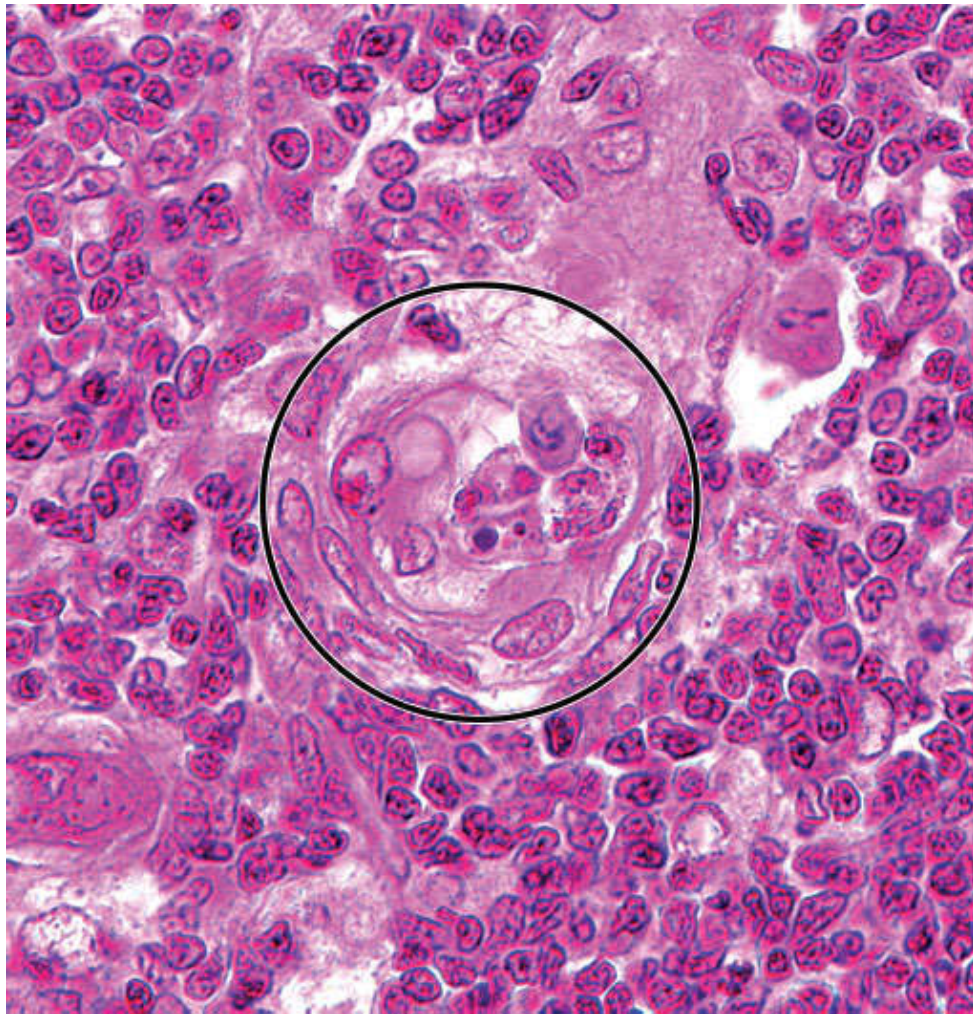



FIGURA 14.14 Zona medular do timo. O *círculo preto* indica um corpúsculo de Hassall formado por células alongadas dispostas concentricamente na periferia e restos celulares na sua porção central. (HE. Grande aumento.)

As vênulas da medular confluem para formar veias que penetram nos septos conjuntivos e saem do timo pela cápsula do órgão. Não existe barreira hematotímica na medular.

O timo não contém vasos linfáticos aferentes e não constitui um filtro para a linfa, como ocorre nos linfonodos. Os poucos vasos linfáticos encontrados no timo são todos eferentes e localizam-se

nas paredes dos vasos sanguíneos e no tecido conjuntivo dos septos e da cápsula do órgão.

► Atividade funcional do timo

O timo é um local de diferenciação, maturação e seleção de linfócitos T. Em relação ao peso corporal, o timo alcança seu desenvolvimento máximo no feto a termo e no recém-nascido, e cresce até a puberdade, quando se inicia sua involução. No recém-nascido, pesa de 12 a 15 g, chegando a 30 a 40 g na puberdade; nas pessoas com idade em torno dos 60 anos, pesa apenas 10 a 15 g.

A involução relacionada com a idade começa pela zona cortical, que, pouco a pouco, torna-se mais delgada. As células reticulares epiteliais e os corpúsculos de Hassall são mais resistentes à involução do que os linfócitos. O timo involui, mas não desaparece totalmente. Mesmo em idade muito avançada, ele é representado por células reticulares, corpúsculos de Hassall, alguns linfócitos e grande quantidade de tecido conjuntivo e adiposo. A atividade de diferenciação de linfócitos T diminui após a puberdade; porém, o potencial de diferenciação de linfócitos T é mantido.

O timo, provavelmente por suas células reticulares epiteliais, produz vários fatores de crescimento proteicos que estimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos T, atuando localmente por sinalização parácrina. Dentre esses fatores estão timosina alfa, timopoetina, timulina e fator tímico humoral.

O timo está sujeito à influência de vários hormônios. A injeção de certos corticosteroides causa redução das mitoses, queda no número de linfócitos e, em consequência, atrofia acentuada da zona cortical do timo. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), da

pars distalis da hipófise, tem efeito semelhante, pois estimula a secreção dos esteroides da adrenal. Os hormônios sexuais também aceleram a involução do timo, e a castração (experimentos em animais) tem efeito oposto.

LINFONODOS

Os linfonodos (antigamente chamados de gânglios linfáticos) são órgãos encapsulados constituídos por tecido linfoide, espalhados pelo corpo sempre no trajeto de vasos linfáticos (ver Figura 14.1). São encontrados de modo constante na axila, na virilha, ao longo dos grandes vasos do pescoço e, em grande quantidade, nas cavidades torácica e abdominal, no hilo pulmonar e em torno de vasos sanguíneos, e no interior dos folhetos que formam o mesentério.

Os linfonodos em geral têm a forma de rim e apresentam uma face convexa e uma face côncava, onde há um hilo, pelo qual penetram artérias nutridoras e saem veias e vasos linfáticos (Figura 14.15). O tamanho dos linfonodos é muito variável, com os maiores alcançando 1 a 2 cm de comprimento. Os linfonodos são envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo denso (Figura 14.16) que envia trabéculas para o seu interior, dividindo o parênquima em compartimentos incompletos e interligados. Como acontece em outros órgãos do tecido linfático (exceto o timo), as células do parênquima do órgão são sustentadas por um arcabouço de células reticulares e fibras reticulares, sintetizadas por essas células. A cápsula, as trabéculas e as fibras reticulares compõem o estroma dos linfonodos.

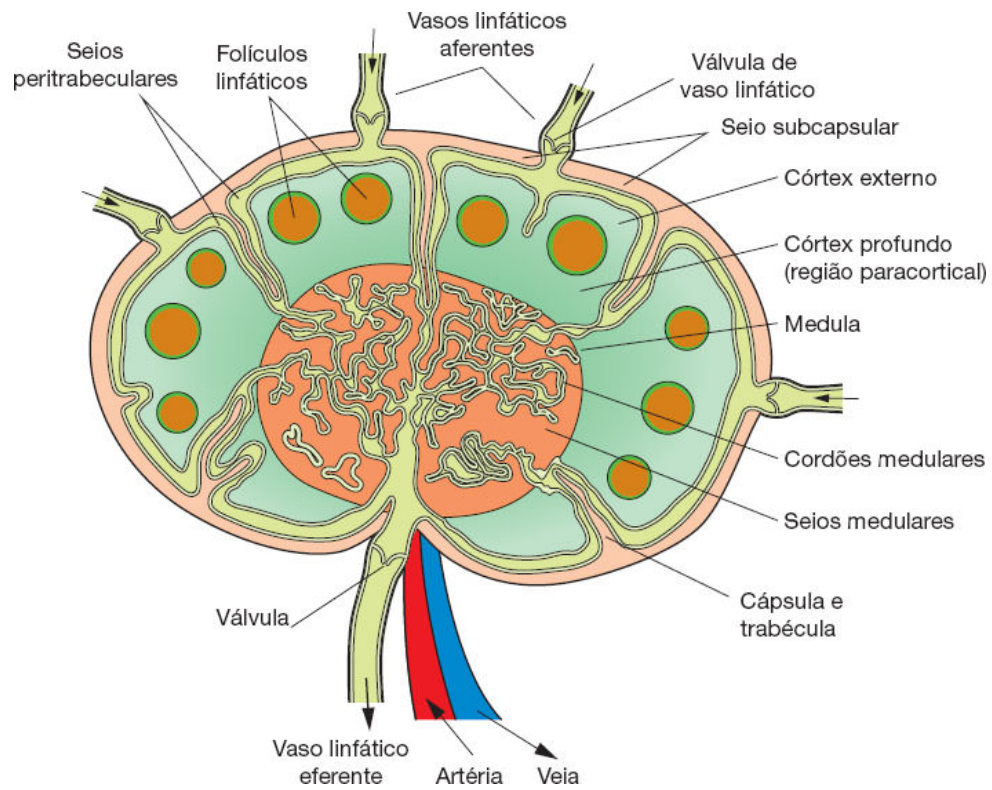



FIGURA 14.15 Componentes de um linfonodo.

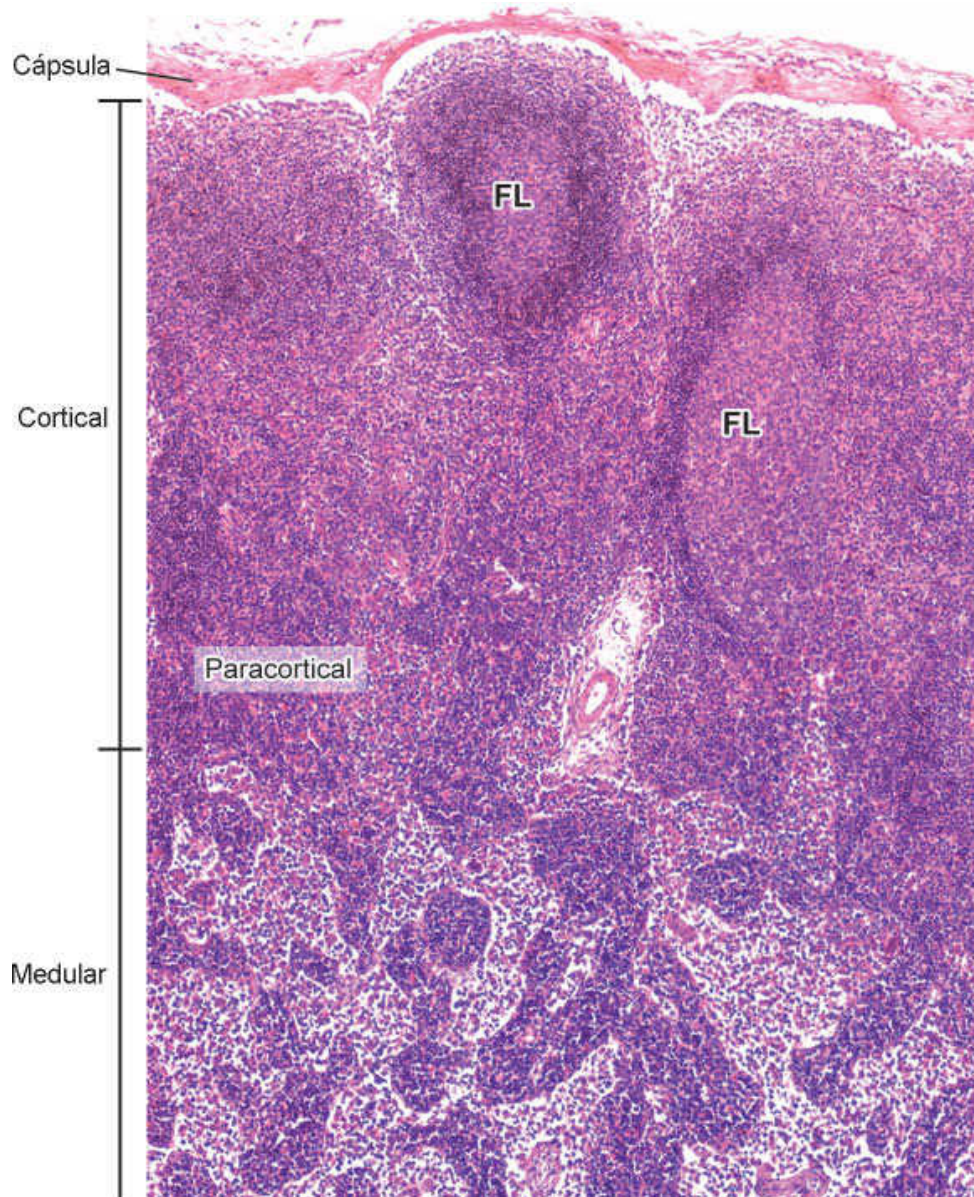



FIGURA 14.16 Corte de um linfonodo. Observe a cápsula e as camadas do órgão. Os folículos linfáticos (FL) situam-se exclusivamente na cortical, envolvidos por grande quantidade de células livres, principalmente linfócitos. Muitos folículos apresentam uma região central mais clara, o centro germinativo. A paracortical é uma região de limites imprecisos que se situa na cortical, próximo à medular. (HE. Vista panorâmica.)

Linfa formada no interstício dos tecidos e órgãos circula através dos linfonodos, e sua circulação é unidirecional: ela penetra pelos vasos linfáticos (vasos linfáticos aferentes), que alcançam a cápsula da face convexa do órgão. A linfa penetra nos linfonodos através de pequenas perfurações, cai em um espaço chamado de seio subcapsular e espalha-se pelo órgão, saindo pelos linfáticos do hilo (vasos linfáticos eferentes) (ver Figura 14.15).

O parênquima do linfonodo apresenta uma região cortical, que se localiza abaixo da cápsula, ausente apenas na região do hilo, e uma região medular, que ocupa o centro do órgão e o seu hilo (ver Figuras 14.15 e 14.16). Entre essas duas regiões, encontra-se a região cortical profunda, ou região paracortical.

► Região cortical

A região cortical superficial é constituída por vários componentes: seio subcapsular e seios peritrabeculares, folículos linfáticos e células difusas espalhadas entre essas estruturas (ver Figuras 14.15 e 14.16).

Os diversos seios dos linfonodos são constituídos por tecido linfoide frouxo, que tem menor concentração de células. São espaços irregulares delimitados de modo descontínuo por células endoteliais, células reticulares com fibras reticulares e macrófagos. Constituem locais preferenciais para passagem de linfa através dos linfonodos. Os seios da região cortical recebem a linfa trazida pelos vasos linfáticos aferentes, encaminhando-a na direção dos seios medulares. Como suas paredes são muito permeáveis, linfa e células entram e saem dos seios durante seu trajeto pelo linfonodo. O espaço irregular dos seios dos linfonodos é penetrado por prolongamentos das células reticulares e dos macrófagos.

A região cortical é formada por tecido linfático difuso, constituído por milhares de linfócitos livres dispersos aparentemente sem organização e por inúmeros folículos linfáticos. Estes se localizam exclusivamente na região cortical e não são observados na região medular. Assim como os folículos linfáticos de outros locais do corpo, são aglomerados esféricos formados predominantemente por linfócitos B. Chamam a atenção em cortes histológicos por se apresentarem como áreas circulares ou ovais azuis (após coloração por hematoxilina e eosina) devido à grande concentração de linfócitos em seu interior (ver Figuras 14.2 e 14.16). Se estiverem ativados por antígenos, podem apresentar áreas centrais claras, os centros germinativos, envolvidas por um halo mais corado composto de linfócitos menores, o manto.

As células predominantes nas regiões da cortical superficial que envolvem os folículos linfáticos são também linfócitos B, além de linfócitos T, células dendríticas, plasmablastos, plasmócitos, macrófagos, células reticulares e células foliculares dendríticas. Estas últimas não são APCs (não processam antígenos), como já foi explicado, mas retêm em sua superfície, por meio de anticorpos, antígenos, que podem ser “examinados” pelos linfócitos B.

A região cortical profunda ou paracortical, adjacente à região medular, não apresenta folículos linfáticos, e nela predominam linfócitos T, ao lado de células dendríticas, células reticulares, além de alguns plasmablastos e plasmócitos, e macrófagos.

A região medular tem dois componentes principais: os cordões medulares e os seios medulares (Figura 14.17). Os primeiros são cordões de células constituídos principalmente por linfócitos, mas contendo também plasmablastos e plasmócitos, macrófagos e células reticulares. Entre os cordões medulares encontram-se os seios medulares, que são espaços semelhantes aos outros seios

dos linfonodos, porém seu lúmen é mais amplo e o seu trajeto é mais irregular (ver Figura 14.17). Os seios medulares contêm linfa e células que vêm da região cortical, assim como provenientes do parênquima do linfonodo e que chegam ao lúmen do seio após atravessarem facilmente a sua parede. Nos seios medulares se observam células reticulares formando redes por meio de seus prolongamentos, linfócitos, macrófagos e leucócitos polimorfonucleares (Figura 14.18).

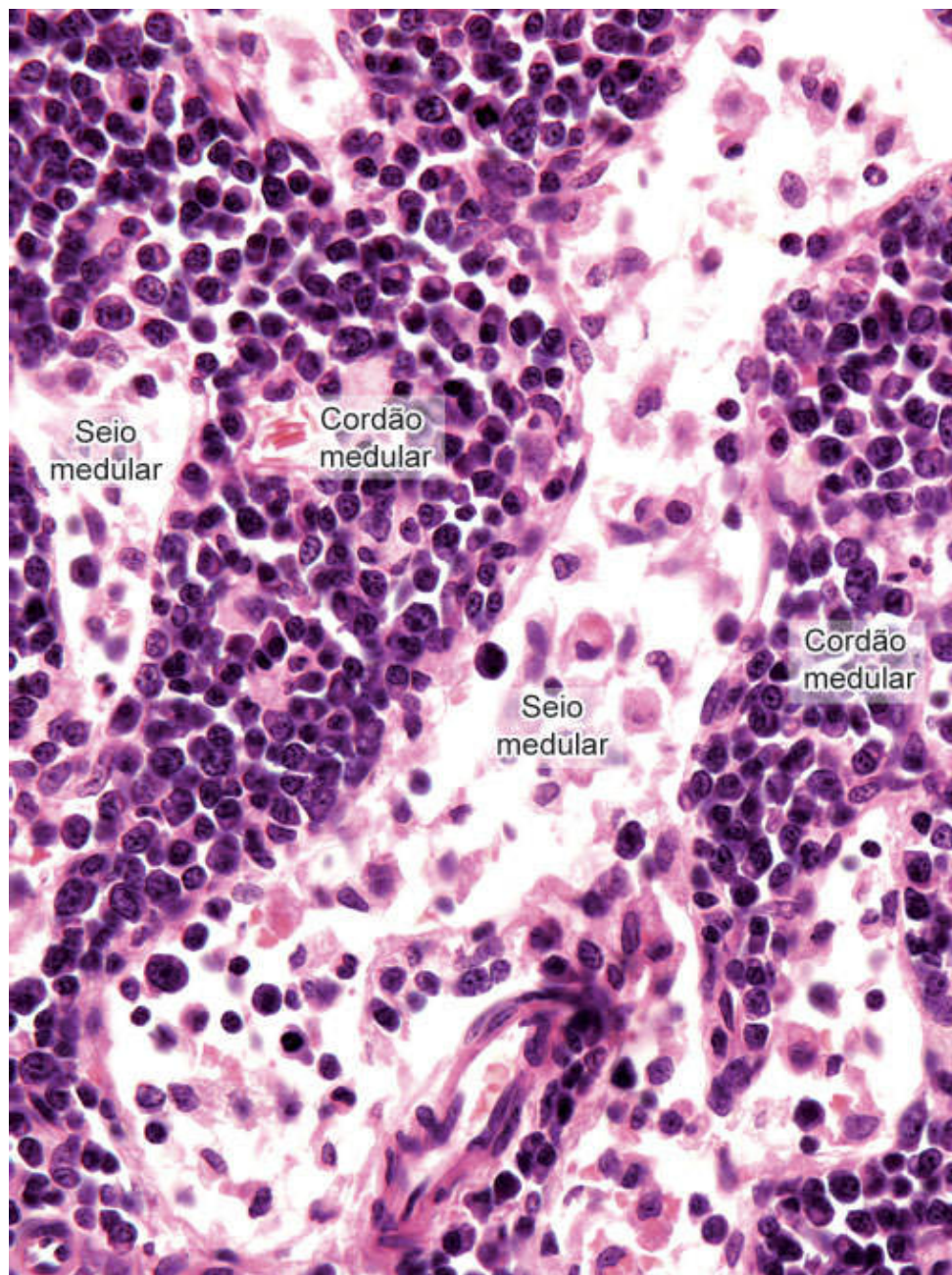



FIGURA 14.17 Corte de região medular de um linfonodo. Observe os dois componentes da medular: os cordões medulares são cordões compactos de células, e os seios medulares, espaços com menos células e que são locais preferenciais para a passagem de linfa. (HE. Pequeno aumento.)

Na região do hilo, os seios medulares se reúnem e originam os vasos linfáticos eferentes do linfonodo que emergem pelo hilo, pelos quais a linfa sai do linfonodo. Também é pelo hilo que chega a artéria e sai a veia do órgão. Na região hilar do linfonodo a artéria se ramifica e as vênulas confluem.

HISTOLOGIA APLICADA

Imunodeficiências causadas por defeitos nas células B, T ou em ambas afetam as funções dos linfócitos B e T e têm consequências importantes nas respostas imunitárias. A pequena quantidade ou ausência de linfócitos produz alterações significativas na estrutura dos linfonodos de indivíduos afetados por esse tipo de enfermidade.

► Recirculação dos linfócitos

Grande parte da população de linfócitos T circula constantemente por vários locais do corpo, processo chamado de recirculação de linfócitos. Seu trajeto inclui o sangue, o tecido conjuntivo, os linfonodos, os órgãos do MALT e o baço, utilizando vasos sanguíneos e linfáticos. Linfócitos presentes no sangue podem sair por diapedese através das paredes de capilares sanguíneos e vênulas, alcançando o tecido conjuntivo. Os linfócitos presentes nos tecidos podem chegar aos linfonodos penetrando em pequenos vasos linfáticos situados em meio ao tecido conjuntivo. Dessa maneira, eles chegam aos linfonodos, os quais atravessam, e podem sair por seus vasos linfáticos aferentes até chegar à circulação venosa.

Uma grande quantidade de linfócitos que circulam na corrente sanguínea chega pela artéria ao linfonodo e entra no parênquima do órgão, atravessando a parede de um tipo especial de vênula existente na região paracortical (ou cortical profunda). São chamadas vênulas de endotélio alto (HEV, *high endothelium venules*) e se caracterizam por serem revestidas de endotélio cuboide em vez de pavimentoso, como o restante do revestimento dos vasos sanguíneos (Figura 14.19). A membrana plasmática dos linfócitos tem proteínas de adesão chamadas de L-selectinas. A superfície interna das HEVs possui moléculas de proteínas chamadas de adressinas, às quais se ligam as selectinas. Dessa maneira, os linfócitos que passam pelo interior das HEVs são retidos por ligações fracas entre selectinas e adressinas e, em seguida, migram, por diapedese, através da parede das HEVs, alcançando o parênquima dos linfonodos.

Os linfócitos T se deslocam pelo interior dos linfonodos “examinando” as superfícies de APCs; se não encontram o determinante antigênico para o qual são específicos, saem pelo linfático eferente para chegar ao linfonodo seguinte da cadeia e de novo percorrê-lo, e assim por diante até chegar ao ducto torácico ou aos ductos provenientes da parte superior do corpo e, em seguida, chegar de novo à circulação sanguínea. Linfócitos B recirculam em menor quantidade que os T. As vênulas de endotélio alto também existem em outros órgãos linfáticos, como apêndice, tonsilas e placas de Peyer, mas não existem no baço.

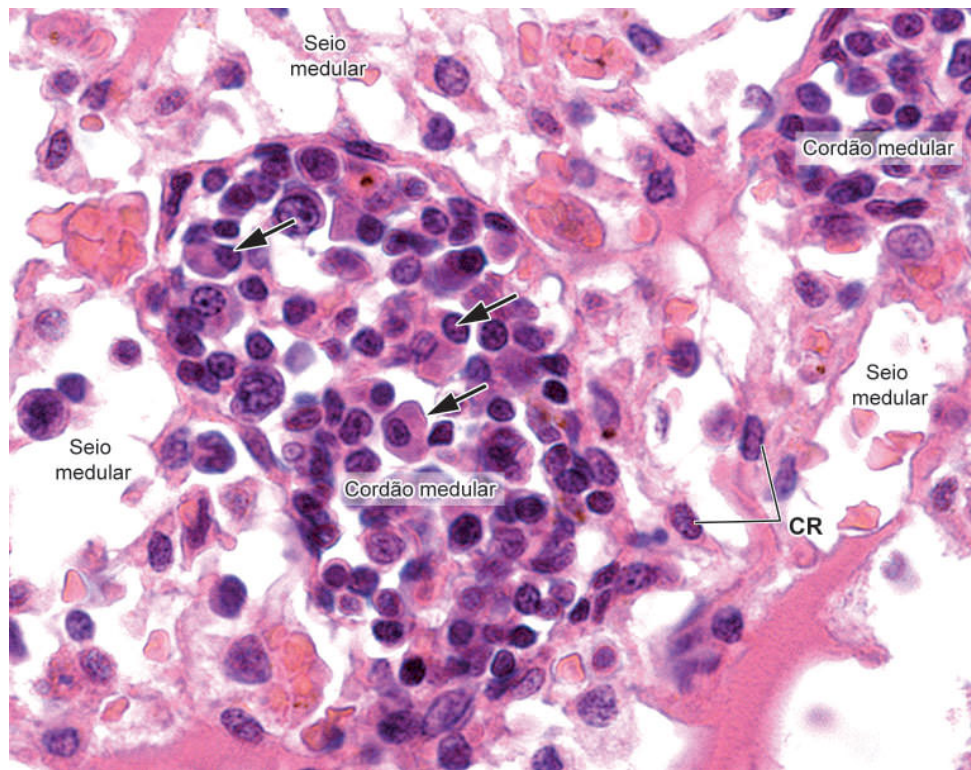



FIGURA 14.18 Corte de região medular de um linfonodo. Observe dois segmentos de cordões medulares cercados por seios medulares. Os cordões medulares são constituídos principalmente por linfócitos e frequentemente contêm plasmócitos (*setas*). Nos seios medulares observam-se principalmente linfócitos e células reticulares (CR) com núcleos elípticos. (HE. Médio aumento.)

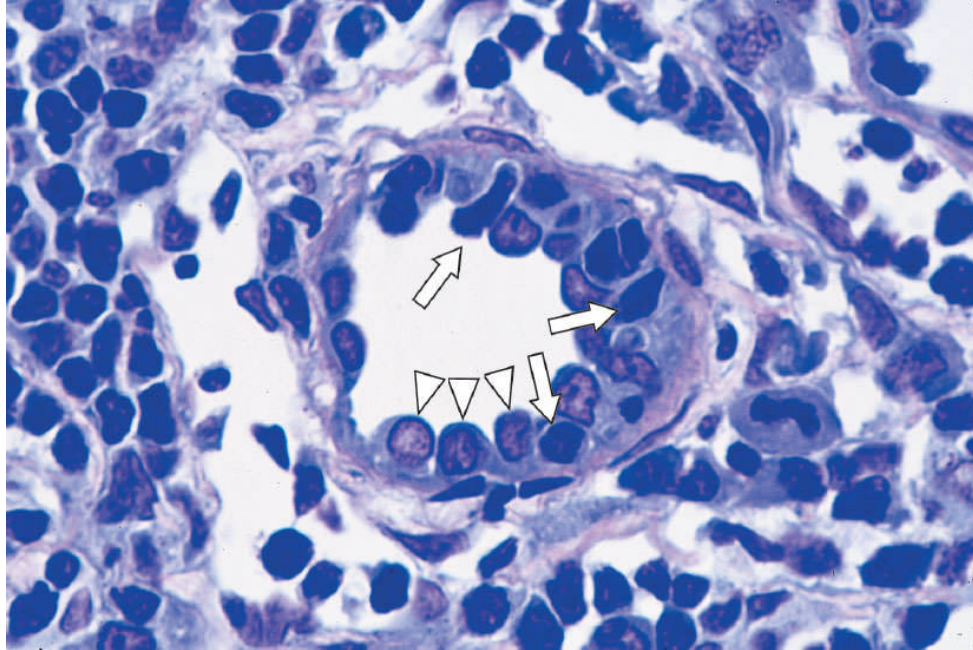



FIGURA 14.19 Vênula de endotélio alto (HEV) de um linfonodo. As *pontas de seta* indicam as células endoteliais altas (cuboides). Diversos linfócitos estão atravessando a parede da vênula (*setas*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

A recirculação dos linfócitos possibilita um monitoramento constante de antígenos em todas as partes do corpo, e as HEVs garantem a presença de grande concentração de linfócitos nos linfonodos.

► Atividade funcional dos linfonodos

Os linfonodos são “filtros” da linfa que removem partículas estranhas antes que ela retorne ao sistema circulatório sanguíneo. A linfa resulta do líquido intersticial que não é reabsorvido por

capilares e vênulas (ver Figura 5.35, no Capítulo 5), o qual é captado pelos capilares linfáticos, vasos que têm paredes bastante permeáveis. Os capilares linfáticos confluem em vasos linfáticos maiores, que, antes de conduzirem a linfa para o sangue, têm seu trajeto interrompido por linfonodos.

Cada linfonodo recebe a linfa de determinada região do corpo, da qual ele é chamado linfonodo satélite. Como os linfonodos estão distribuídos por quase todo o organismo, a linfa formada nos tecidos atravessa pelo menos um deles antes de retornar ao sangue, por meio de dois calibrosos vasos linfáticos que desembocam em veias situadas nas regiões torácica e cervical.

A linfa chega aos linfonodos por vasos linfáticos aferentes, entra nos seios subcapsulares, passa para os seios peritrabeculares e também pelos folículos linfáticos, chegando aos seios medulares e finalmente saindo do órgão pelos vasos linfáticos eferentes. A arquitetura complexa dos seios linfáticos dos linfonodos diminui a velocidade do fluxo da linfa, facilitando a fagocitose e a digestão de moléculas estranhas pelos macrófagos. A linfa também atravessa a parede dos seios e se infiltra pelos cordões medulares, por onde o fluxo é ainda mais lento. As válvulas existentes nos vasos linfáticos aferentes e eferentes asseguram o fluxo unidirecional de linfa, desde a superfície convexa do linfonodo até o hilo situado em sua superfície côncava.

A passagem da linfa pelo linfonodo remove, por fagocitose pelos macrófagos, grande parte das moléculas, dos microrganismos e das células estranhas. Infecções e estímulos antigênicos provocam a divisão mitótica de linfócitos, responsáveis pelo aparecimento de áreas menos coradas no centro dos folículos linfáticos, denominadas centros germinativos. Nos linfonodos não estimulados, os plasmócitos constituem apenas 1 a 3% da

população celular, mas essa porcentagem aumenta muito nos linfonodos estimulados por algum processo infeccioso. Nessa situação, os linfonodos se tornam inchados e dolorosos, e são chamados vulgarmente de íngua.

Os linfonodos são locais importantes para captar antígenos que chegam ao órgão na linfa, seja em suspensão ou por meio de APCs. O reconhecimento desses antígenos por linfócitos, sejam B ou T, e a sua ativação, proliferação e diferenciação são muito favorecidos nos linfonodos.

BAÇO

O baço é o órgão isolado com maior acúmulo de tecido linfoide do organismo e, na espécie humana, o único órgão linfoide interposto na circulação sanguínea. Em virtude de sua riqueza em linfócitos e células fagocitárias, e do contato íntimo entre essas células e o sangue, o baço representa um importante órgão de defesa contra antígenos presentes no sangue circulante e é também o principal órgão destruidor de eritrócitos desgastados pelo uso. Como os demais órgãos linfáticos, é local de proliferação de linfócitos durante uma resposta imunitária. Por sua localização na corrente sanguínea, o baço responde com rapidez aos antígenos presentes no sangue, sendo um importante filtro fagocitário e imunológico, além de grande produtor de anticorpos.

► Componentes do baço

Observando-se a olho nu a superfície cortada de um baço a fresco ou fixado, percebem-se, em seu parênquima, pontos

esbranquiçados, que são folículos linfáticos pertencentes ao componente do baço denominado polpa branca. Entre os folículos há um tecido vermelho-escuro, rico em sangue, denominado polpa vermelha. Toda a polpa esplênica contém células e fibras reticulares, linfócitos em grande quantidade acompanhados de macrófagos, células apresentadoras de antígenos e algumas outras células em menor proporção.

O baço é revestido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, em torno da qual há um folheto da membrana peritoneal (Figuras 14.20 e 14.21). A cápsula emite trabéculas de tecido conjuntivo que dividem o parênquima ou polpa esplênica em compartimentos incompletos e intercomunicantes. A superfície medial do baço possui um hilo, onde a cápsula emite maior número de trabéculas, pelas quais penetram a artéria esplênica e os nervos. Sai pelo hilo a veia esplênica formada pela junção de veias do parênquima, e saem também vasos linfáticos originados nas trabéculas, uma vez que, na espécie humana, o parênquima esplênico não contém vasos linfáticos. A cápsula, as trabéculas e uma rica rede de fibras reticulares constituem o estroma esplênico.

Na espécie humana, o tecido conjuntivo da cápsula e das trabéculas apresenta pequena quantidade de fibras musculares lisas. Contudo, em certos mamíferos (gato, cão, cavalo), essas fibras são abundantes, e sua contração provoca a expulsão do sangue acumulado no baço.

► Circulação sanguínea do baço

Para se compreender melhor a estrutura do baço e a disposição e a organização de sua polpa branca e vermelha, é importante conhecer a circulação sanguínea desse órgão.

A artéria esplênica divide-se ao penetrar no hilo do baço, originando ramos que seguem no interior das trabéculas conjuntivas – são as artérias trabeculares (Figura 14.22). Os ramos dessas artérias deixam as trabéculas e penetram no parênquima, sendo imediatamente envolvidas por uma bainha de linfócitos, chamada de bainha linfática periarterial (PALS, *periarterial lymphatic sheath*) (ver Figuras 14.22 e 14.23). Esses ramos arteriais são chamados de artérias centrais ou artérias da polpa branca. A PALS é um dos componentes da polpa branca.

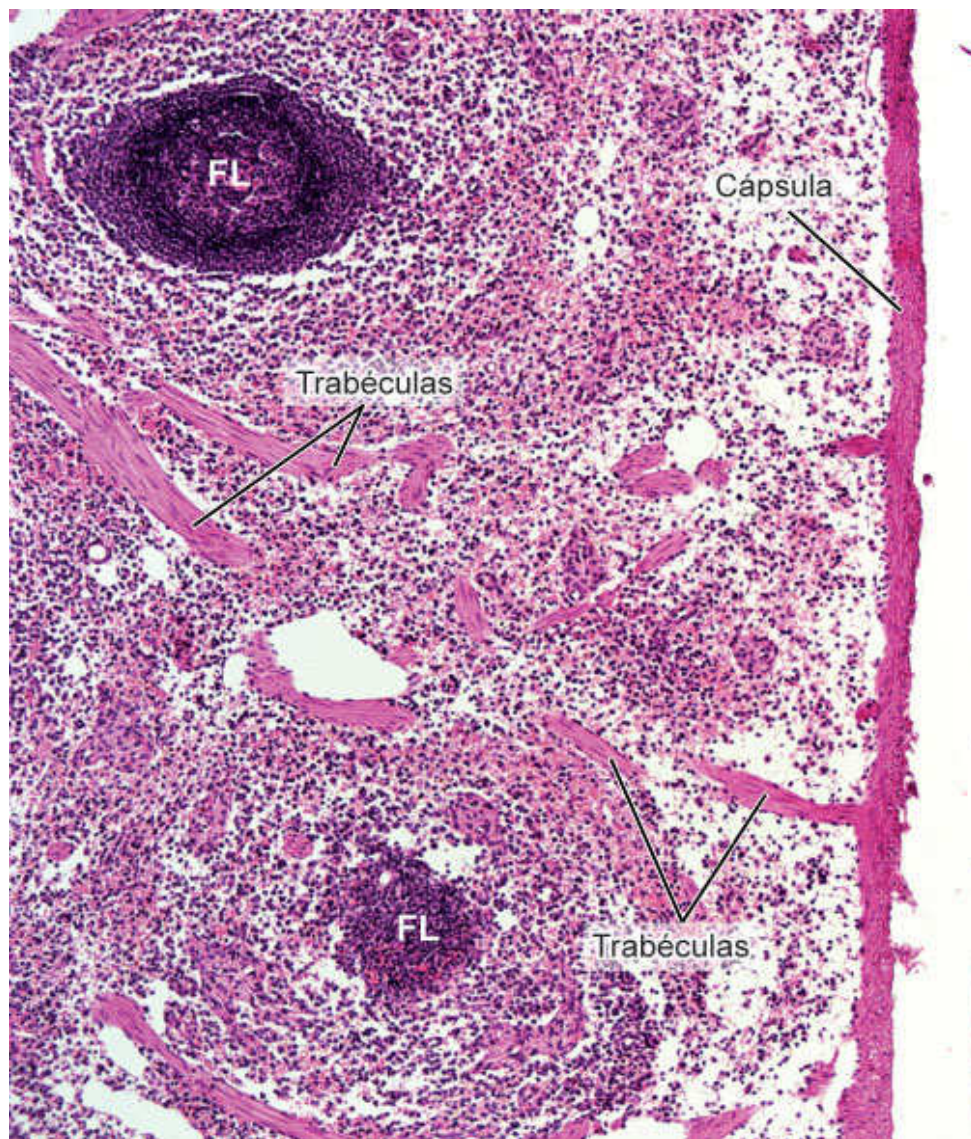



FIGURA 14.20 Corte de baço. Esse órgão é revestido por uma cápsula da qual partem muitas trabéculas para o seu interior. O parênquima é constituído pela polpa branca e pela polpa vermelha, na qual se destacam os folículos linfoides (FL) pertencentes à polpa branca. (HE. Vista panorâmica.)

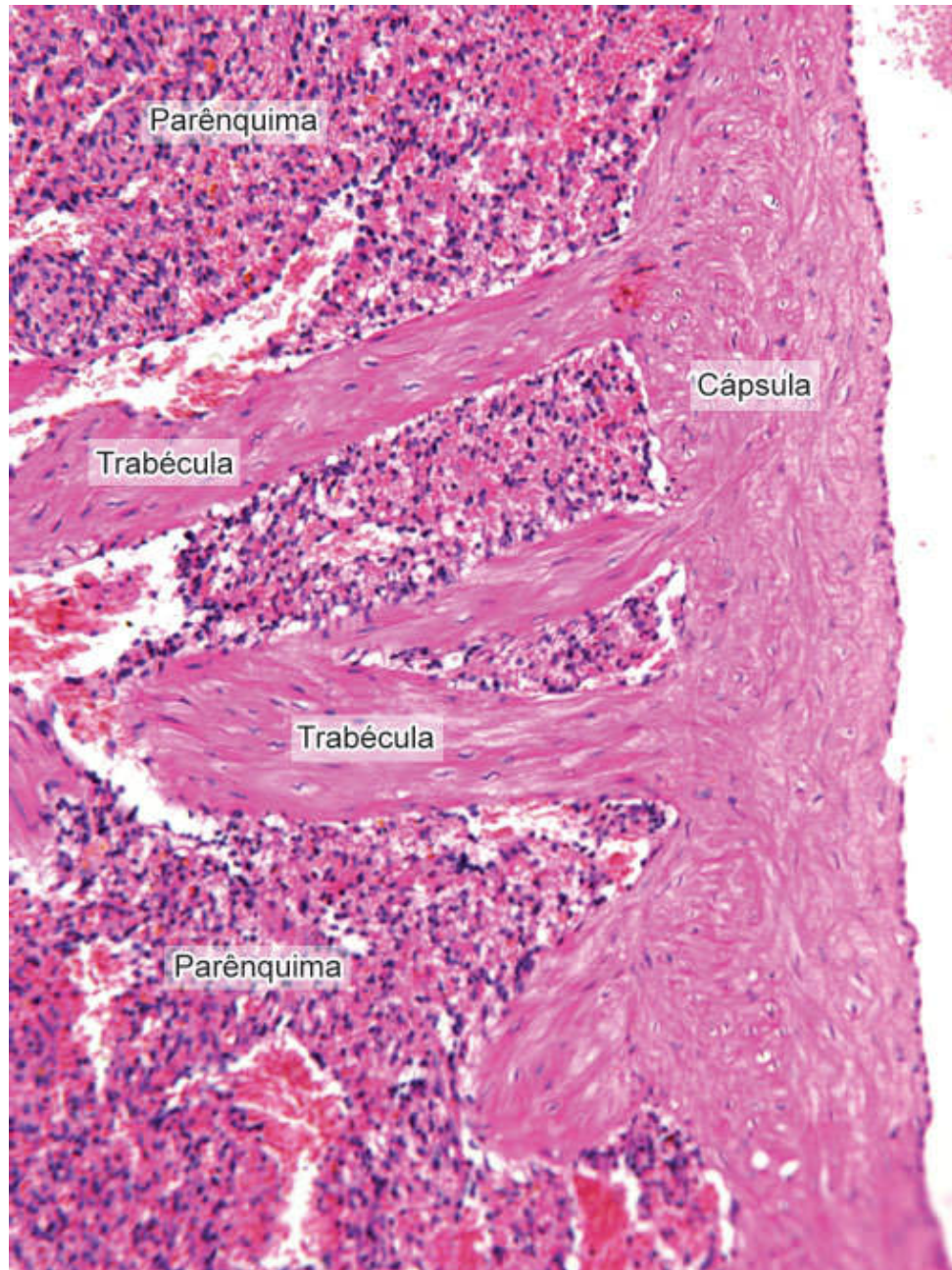



FIGURA 14.21 Corte de baço. Observe a cápsula na periferia do órgão e trabéculas de tecido conjuntivo no interior do parênquima. (HE. Pequeno aumento.)

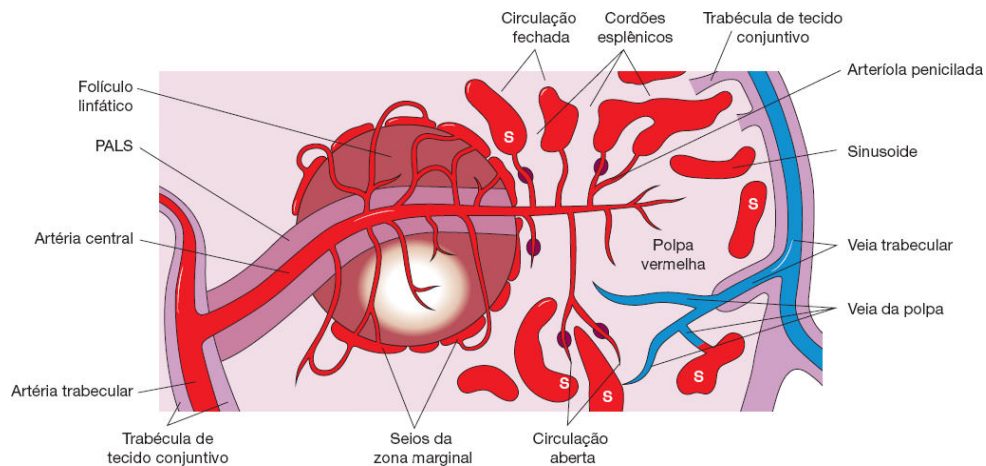



FIGURA 14.22 Esquema da circulação sanguínea do baço. Os componentes da polpa branca estão agrupados na *porção esquerda* da figura e os componentes da polpa vermelha *à direita*. Estão representadas a circulação fechada (*região direita superior*) e a circulação aberta (*região direita inferior*). PALS: bainha linfática periarterial; S: sinusoides com lúmen dilatado ladeados por cordões esplênicos. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Greep e Weiss, 1973.)

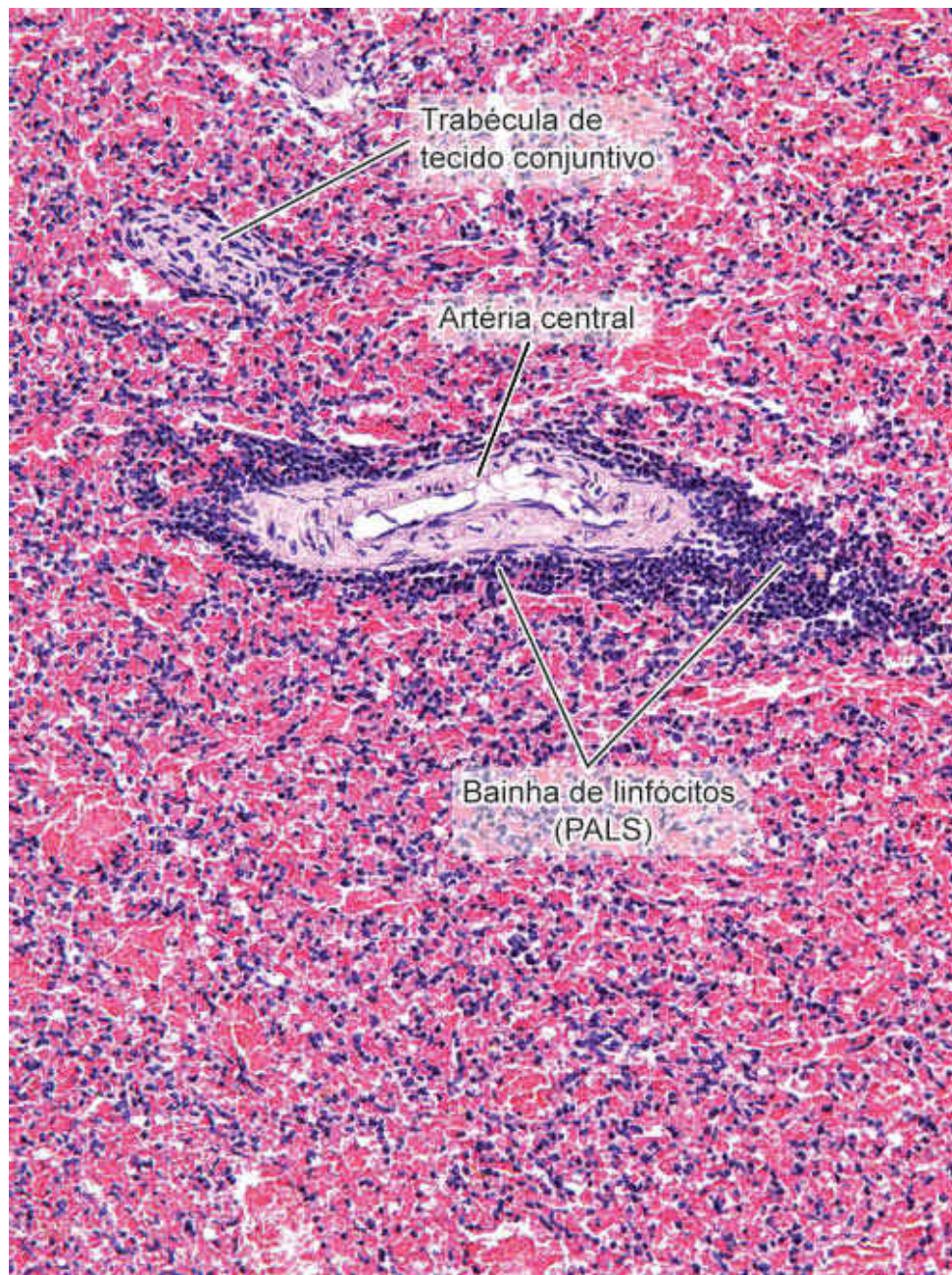



FIGURA 14.23 Corte de baço. A bainha de linfócitos que envolve uma artéria central (PALS) é um dos componentes da polpa branca do baço. No restante da imagem, observa-se a polpa vermelha. (HE. Pequeno aumento.)

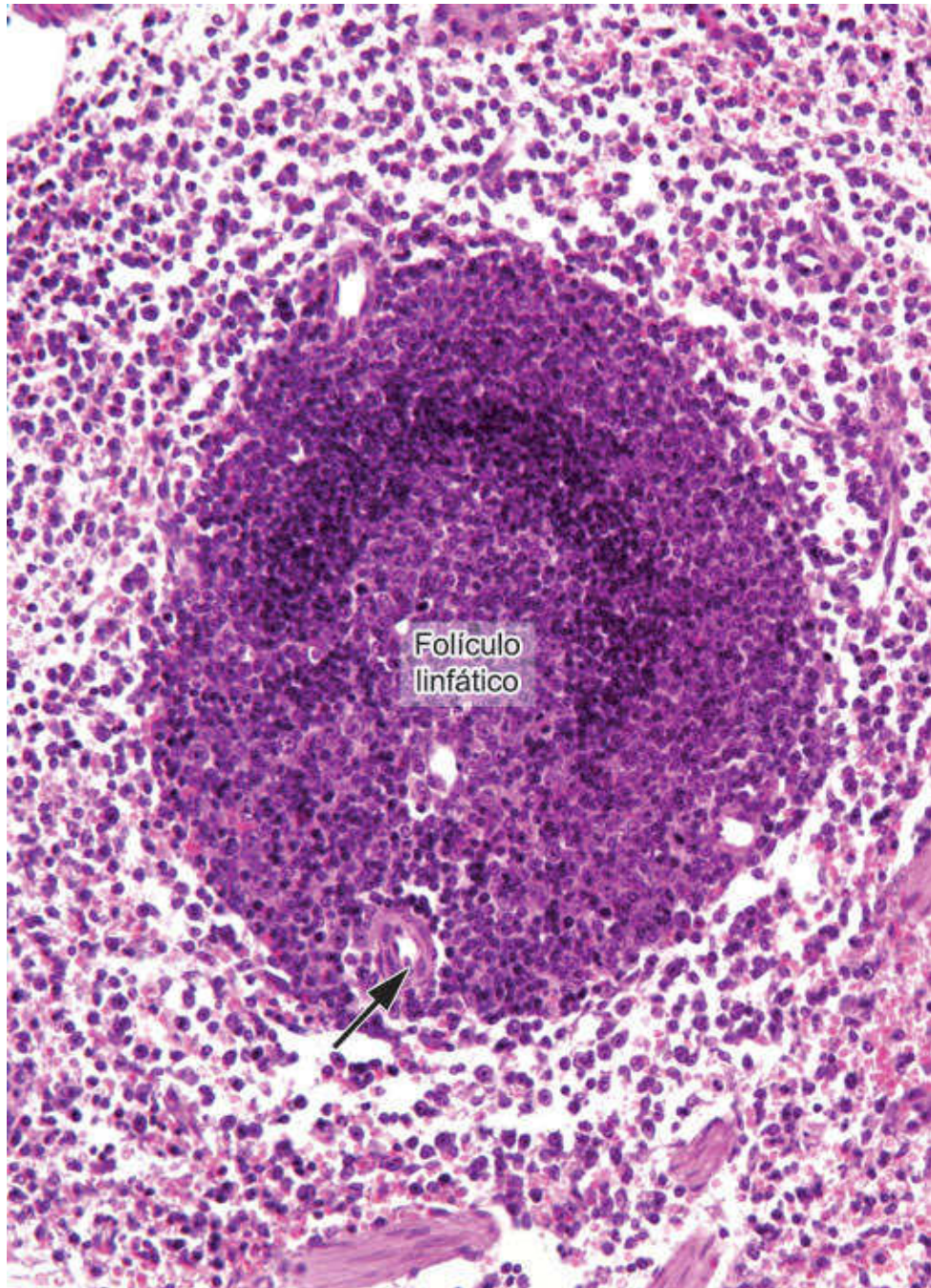



FIGURA 14.24 Corte de baço. O centro da imagem apresenta um folículo linfático pertencente à polpa branca do baço. Diferentemente dos folículos linfáticos de outros locais do organismo, no baço eles possuem no seu interior um pequeno ramo de artéria chamada de artéria central do folículo (*seta*). (HE. Pequeno aumento.)

Ao longo de seu trajeto, a bainha linfocitária forma espessamentos esféricos ou ovalados que constituem folículos linfáticos, os quais são o segundo componente importante da polpa branca. Diferentemente daqueles encontrados nos outros locais do organismo, os folículos linfáticos do baço possuem uma pequena arteríola no seu interior, denominada artéria central do folículo, apesar de ser uma arteríola e de geralmente não se encontrar no centro do folículo (ver Figuras 14.21 e 14.24). Durante seu trajeto na polpa branca, a arteríola origina numerosos ramos, os quais irrigarão o tecido linfático que a envolve.

Depois de deixar a polpa branca, as arteríolas se subdividem, formando as arteríolas peniciladas, que são muito delgadas, com diâmetro externo de aproximadamente 25 μm. Só ocasionalmente as arteríolas peniciladas contêm músculo liso em sua parede. Elas são formadas por endotélio que se apoia em espessa lâmina basal e uma delgada adventícia. A parede de alguns ramos da arteríola penicilada de certas espécies animais, porém não na espécie humana, apresenta, próximo à sua terminação, um segmento espessado chamado de elipsoide, constituído por macrófagos, células reticulares e linfócitos.

Às artérias peniciladas seguem-se capilares arteriais, que levam o sangue para os capilares sinusoides ou seios esplênicos (ver Figura 14.22). Os sinusoides se situam entre cordões celulares chamados de cordões esplênicos ou cordões de Billroth. Os seios esplênicos e os cordões esplênicos compõem a polpa vermelha do baço (Figura 14.25).

O modo exato como o sangue passa dos capilares arteriais para o interior dos sinusoides é assunto ainda não totalmente esclarecido. Segundo alguns estudiosos, os capilares abrem-se diretamente no lúmen dos sinusoides, enquanto outros afirmam que

o sangue é lançado no interior dos cordões esplênicos da polpa vermelha, sendo depois coletado pelos sinusoides (ver Figura 14.22). A circulação no primeiro caso é chamada de circulação fechada, permanecendo o sangue sempre no interior dos vasos. O segundo caso é o da circulação aberta, e o sangue sairia dos vasos para depois voltar aos sinusoides.

As evidências disponíveis atualmente favorecem a interpretação de que, na espécie humana, a circulação do baço é aberta. O sangue seria vertido no interior dos cordões esplênicos da polpa vermelha e passaria entre as células endoteliais dos sinusoides para o interior dos sinusoides adjacentes aos cordões. O fato de o revestimento desses sinusoides ser descontínuo facilita esta passagem.

Dos sinusoides o sangue passa para as veias da polpa vermelha, que se reúnem umas às outras e penetram nas trabéculas, formando as veias trabeculares (ver Figura 14.22). Estas confluem e originam a veia esplênica, que sai pelo hilo do baço. As veias trabeculares não têm paredes próprias, a não ser uma camada endotelial; suas paredes são formadas pelo tecido conjuntivo das trabéculas.

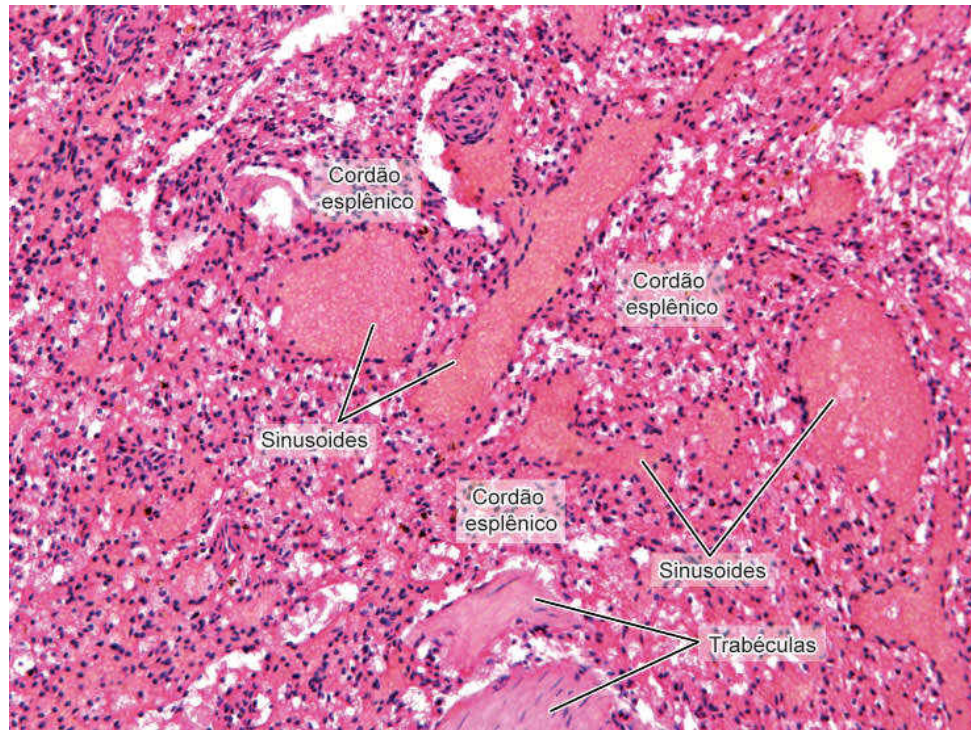



FIGURA 14.25 Corte de baço evidenciando a polpa vermelha com seus dois componentes principais: capilares dilatados e com lúmen irregular, chamados de sinusoides esplênicos, separados por cordões celulares denominados cordões esplênicos. Observam-se também algumas trabéculas de tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Durante a vida fetal o baço produz também células sanguíneas – granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) e hemácias; porém, essa atividade cessa por volta do sétimo mês de vida intrauterina. Em determinadas condições patológicas (leucemias, por exemplo), o baço pode voltar a produzir granulócitos e hemácias, sofrendo um processo chamado de metaplasia mieloide. Metaplasia é a transformação patológica

de um tipo de tecido em outro, e metaplasia mieloide é o aparecimento de tecido mieloide fora da medula óssea vermelha.

Polpa branca

A polpa branca é constituída pelo tecido linfático que forma as bainhas periarteriais em torno das artérias centrais e pelos folículos linfáticos que se formam em razão de espessamentos dessas bainhas ao longo dessas artérias. No tecido linfático das bainhas periarteriais predominam os linfócitos T, mas nos folículos existe predominância dos linfócitos B.

No limite entre a polpa branca e a polpa vermelha existe uma zona mal delimitada, constituída pelos seios marginais (ver Figura 14.22). Nesses seios se encontram linfócitos, macrófagos e células dendríticas (APCs), que retêm e processam antígenos trazidos pelo sangue. A zona marginal contém muitos antígenos transportados pelo sangue e desempenha importante papel na defesa imunitária. Muitas arteríolas derivadas da artéria central drenam nos seios marginais, e outras se estendem além da polpa branca, mas fazem um trajeto curvo e retornam, desembocando também nos seios marginais. Assim, essa zona tem papel importante na “filtração” do sangue e na iniciação da resposta imunitária.

Polpa vermelha

A polpa vermelha é formada por cordões celulares, os cordões esplênicos, que são separados por sinusoides (Figuras 14.26 e 14.27). Os cordões esplênicos são cordões de células, contínuos e

de espessura variável. São constituídos por uma rede frouxa de células reticulares e fibras reticulares que contêm linfócitos B e T, macrófagos, plasmócitos, monócitos, leucócitos, granulócitos, plaquetas e eritrócitos.

Os sinusoides esplênicos são vasos de lúmen dilatado e trajeto irregular, revestidos por células endoteliais alongadas, cujo eixo maior é paralelo ao sinusoide (Figuras 14.28 e 14.29). O revestimento endotelial é descontínuo, com espaços de 2 a 3 μm entre células endoteliais adjacentes (Figura 14.30). Essa parede delgada e incompleta é envolvida por uma lâmina basal descontínua e, mais externamente, por fibras reticulares que se dispõem principalmente em sentido transversal ao capilar, como os aros de um barril (ver Figura 14.28). As fibras reticulares transversais e as que correm em outras direções unem-se e formam uma rede em torno das células do sinusoide.

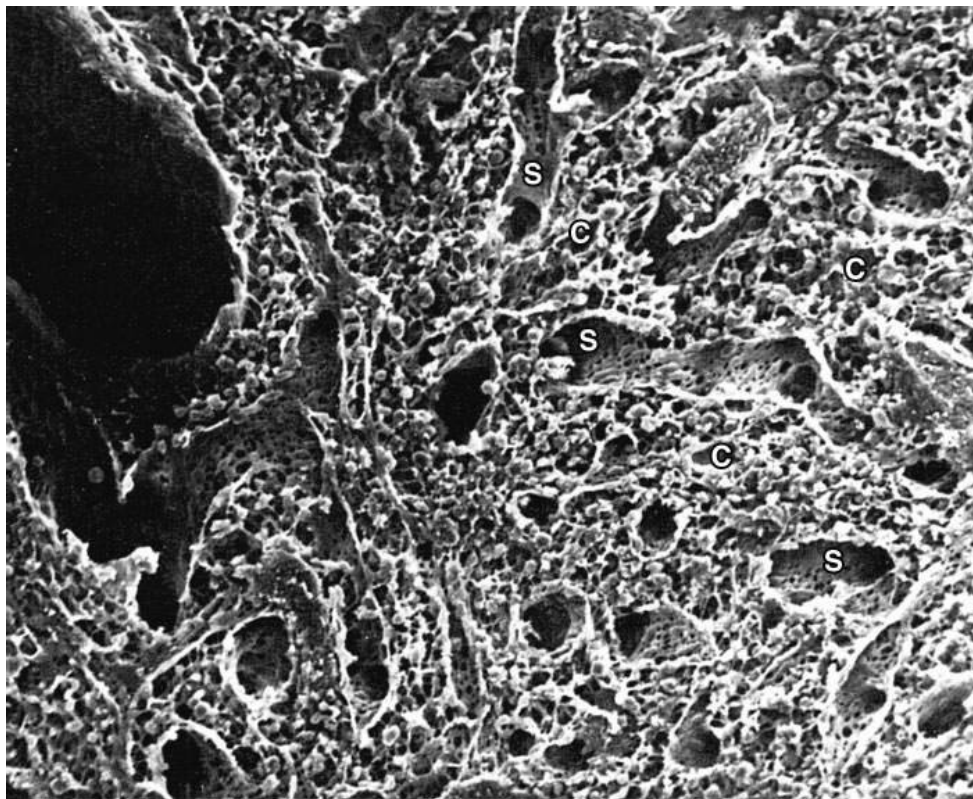



FIGURA 14.26 Polpa vermelha do baço observada por microscopia eletrônica de varredura. Observe os sinusoides (S) e os cordões esplênicos da polpa vermelha (C). (360×. Reproduzida, com autorização, de Myioshi e Fujita, 1971.)

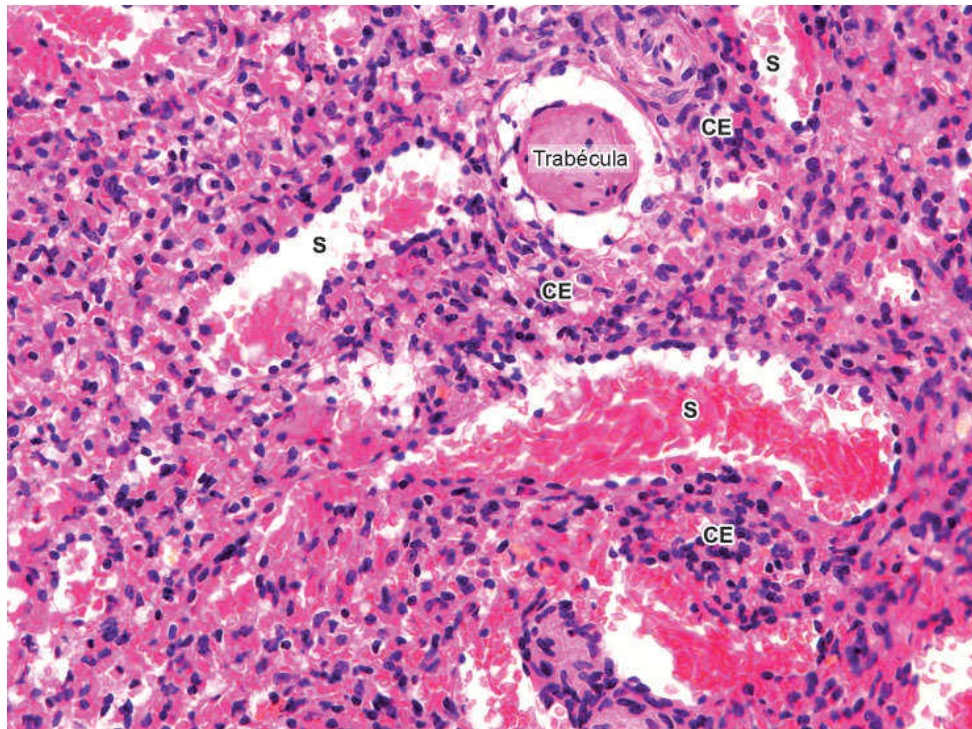



FIGURA 14.27 Corte de baço. Observe uma região da polpa vermelha composta de sinusoides (S) e de cordões esplênicos (CE). (HE. Pequeno aumento.)

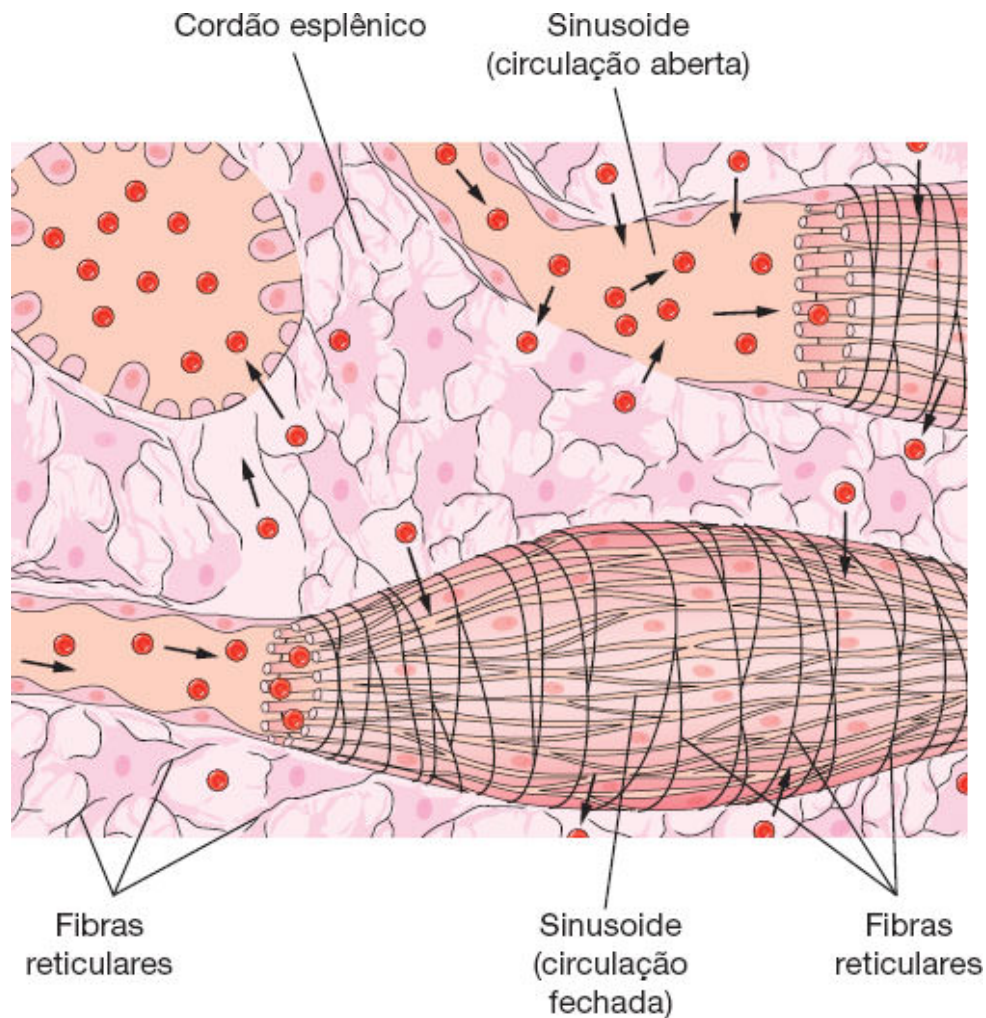



FIGURA 14.28 Estrutura da polpa vermelha do baço, que mostra sinusoides e cordões esplênicos (de Billroth) com células reticulares. Observe a disposição das fibras reticulares em relação às células e circundando os sinusoides. Nos cordões esplênicos essas fibras formam uma malha tridimensional, e nos sinusoides estão dispostas perpendicularmente ao eixo maior das células endoteliais. *Acima e à esquerda* observa-se um sinusoide em corte transversal. A figura mostra a circulação aberta (*porção superior* da figura) e a circulação fechada (*porção inferior*). As *setas* indicam os trajetos do sangue e as opções de movimento dos corpúsculos sanguíneos.

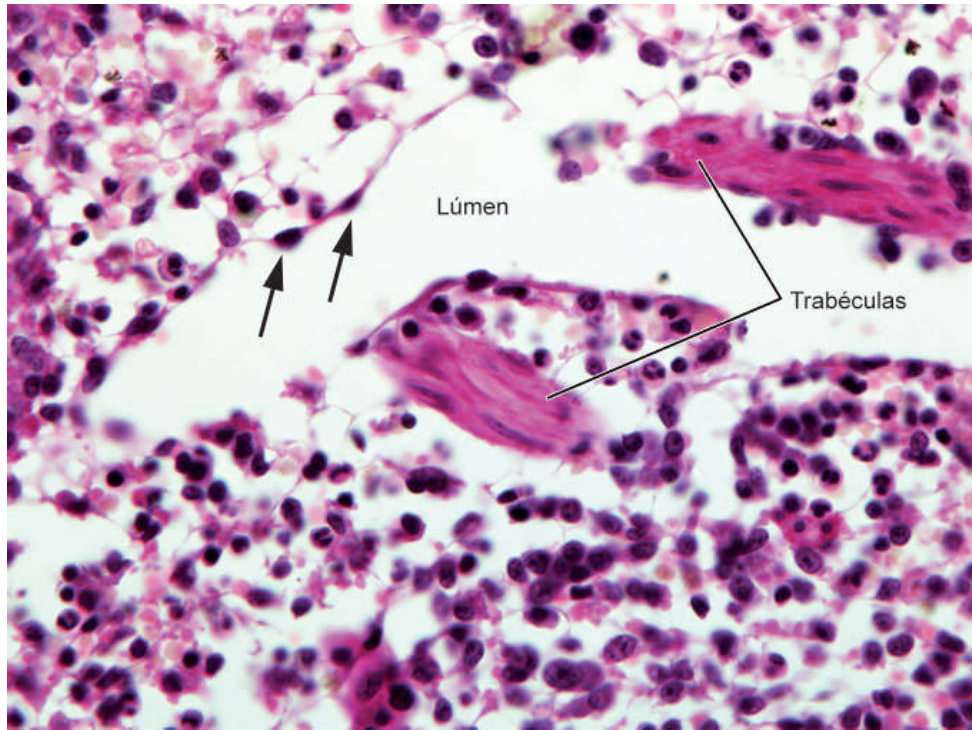



FIGURA 14.29 Corte de baço evidenciando detalhes de um capilar sinusoide. Seu lúmen é dilatado, e sua parede, muito delgada. As *setas* apontam núcleos de células endoteliais que revestem o sinusoide, em torno do qual há polpa vermelha representada por cordões esplênicos. (HE. Médio aumento.)

► Atividades funcionais do baço

As funções mais relevantes do baço são: a resposta imunitária dos linfócitos a antígenos presentes no sangue, a destruição de eritrócitos, a defesa do organismo contra invasores por meio de fagocitose e o armazenamento de sangue. Para a destruição de eritrócitos e a defesa, contribuem os macrófagos, que existem no baço em grande quantidade (Figura 14.31).

Ativação e proliferação de linfócitos

A polpa branca é um local de ativação e de proliferação de linfócitos, que migram para a polpa vermelha e alcançam o lúmen dos sinusoides, incorporando-se ao sangue que percorre estes vasos.

Destruição de eritrócitos

Os eritrócitos têm uma vida média de cerca de 120 dias e, quando envelhecidos, são destruídos principalmente no baço. Esse fenômeno da remoção das hemácias é denominado hemocatérese e ocorre também, embora com intensidade menor, na medula óssea. Há indicações de que a redução da flexibilidade das hemácias e modificações de sua membrana constituam as sinalizações para a destruição das hemácias envelhecidas.

Os macrófagos dos cordões esplênicos fagocitam hemácias inteiras e fragmentos das hemácias que frequentemente se rompem no espaço extracelular dos cordões.

As hemácias fagocitadas são digeridas pelos lisossomos dos macrófagos, e a hemoglobina é desdobrada em diversos produtos. Um destes é um pigmento desprovido de ferro, a bilirrubina, a qual é devolvida ao sangue, captada pelas células hepáticas e por estas excretada como um dos constituintes da bile. Outro produto do desdobramento da hemoglobina é a proteína globina, que é digerida no macrófago ao estado de aminoácidos, que são reaproveitados pelo organismo.

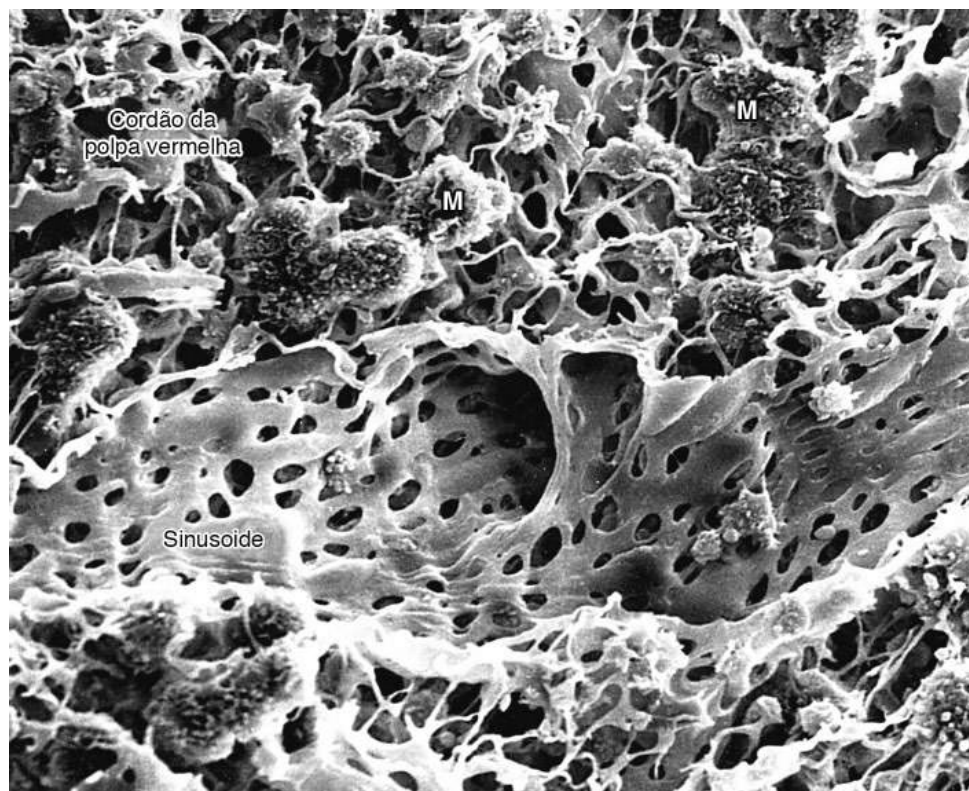



FIGURA 14.30 Detalhe da polpa vermelha do baço observada por microscopia eletrônica de varredura. No centro um sinusoide, cuja delgada parede é descontínua por apresentar inúmeras pequenas interrupções. Em torno do sinusoide localizam-se os cordões esplênicos (de Billroth), onde predominam linfócitos e macrófagos (M). (1.600×. Reproduzida, com autorização, de Miyoshi e Fujita, 1971.)

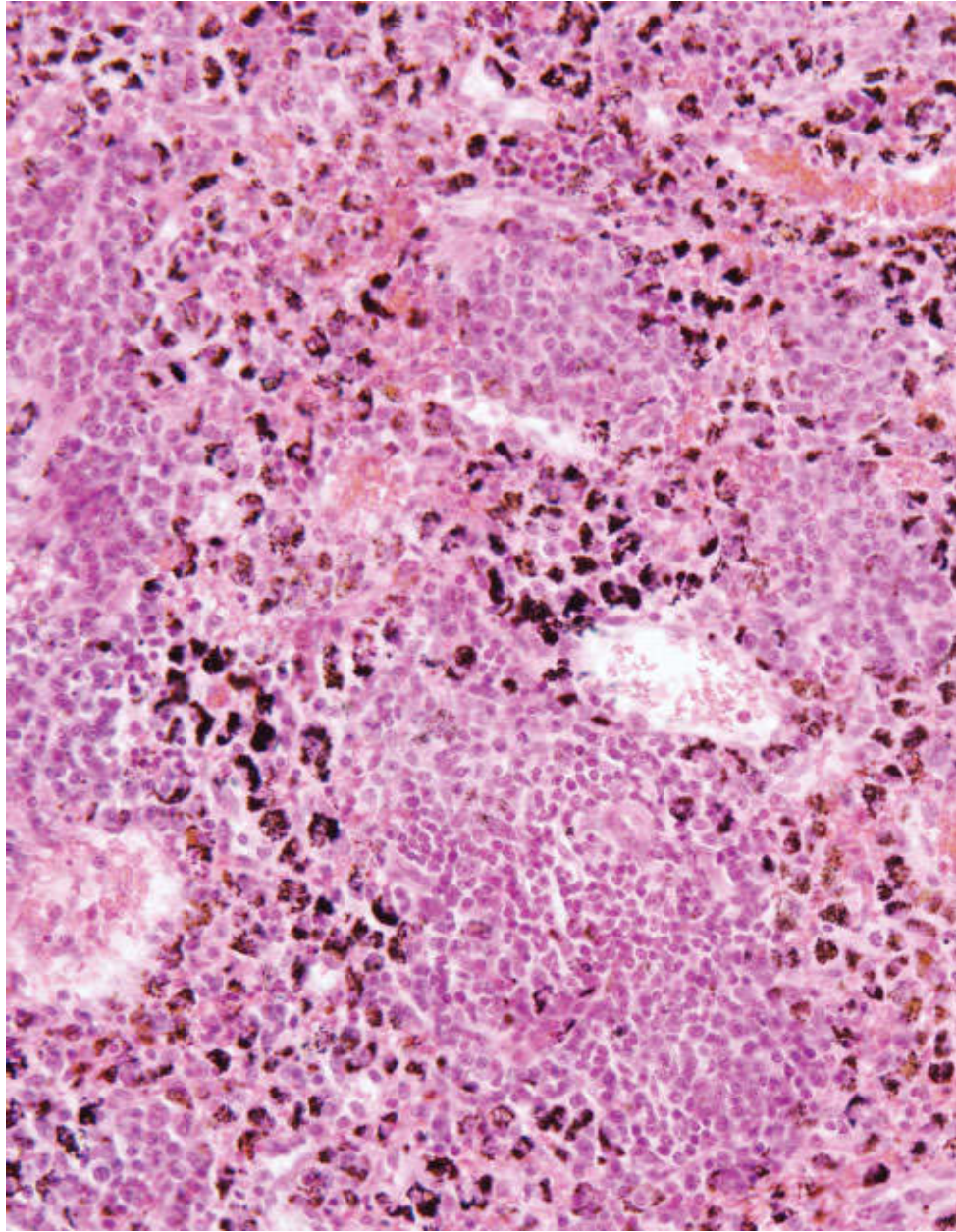



FIGURA 14.31 Corte de baço evidenciando a grande quantidade de macrófagos existente nesse órgão. Cada pequeno agrupamento de pigmento marrom representa restos de hemoglobina no interior de um macrófago. (Hematoxilina. Vista panorâmica.)

O ferro formado pela quebra da hemoglobina pode ser imediatamente armazenado nos macrófagos sob a forma de ferritina, ou passar para o sangue, onde se combina com a transferrina, proteína plasmática transportadora de ferro. O complexo ferro-transferrina é captado por endocitose pelas células que contêm receptores para transferrina em suas membranas, como os eritroblastos, e é reutilizado para a síntese de hemoglobina.

Defesa contra antígenos

Graças aos seus linfócitos T e B, macrófagos e APCs, o baço é um importante órgão de defesa imunitária. Do mesmo modo que os linfonodos “filtram” a linfa, o baço atua como um “filtro” para o sangue. De todos os macrófagos do organismo, os do baço são os mais ativos na fagocitose de microrganismos e de partículas inertes que penetram o sangue.

HISTOLOGIA APLICADA

Apesar de exercer funções importantes, o baço pode ser removido sem grande prejuízo para a pessoa, porque outros órgãos suprem sua falta. Então, outros órgãos do sistema imunitário assumem as funções de defesa. A destruição de hemácias envelhecidas passa a ser feita principalmente na medula óssea vermelha e no fígado, órgãos que contêm muitos macrófagos.

TECIDO LINFÁTICO ASSOCIADO ÀS MUCOSAS

No corpo, há vários aglomerados de tecido linfático, situados no tecido conjuntivo das paredes dos sistemas digestivo, respiratório e geniturinário, assim como na pele (Figura 14.32). São locais sujeitos a invasões microbianas frequentes, porque estão expostos ao meio externo; portanto, a localização do tecido linfoide nesses locais é estratégica para detectar antígenos rapidamente, em especial microrganismos, e proteger o organismo contra patógenos do meio ambiente.

Em alguns locais, estes acúmulos de tecido linfático formam órgãos permanentes e bem estruturados, como as tonsilas e as placas de Peyer da região do íleo do intestino delgado. Acúmulos temporários de tecido linfático podem ocorrer em qualquer local de tecido conjuntivo, se houver inflamação ou infecção local, ou a introdução de antígenos, mas desaparecem após se resolver a causa inicial. A pele também apresenta muitas células do sistema imunitário, como linfócitos, macrófagos e células de Langerhans.

O conjunto do tecido linfático das mucosas é conhecido pela sigla MALT, de *mucosa-associated lymphatic tissue*. Há denominações específicas para o tecido linfático associado ao tubo digestivo (GALT, *gut-associated lymphatic tissue*), aos brônquios (BALT, *bronchus-associated lymphatic tissue*), à pele (SALT, *skin-associated lymphatic tissue)*, assim como para outros locais do corpo.

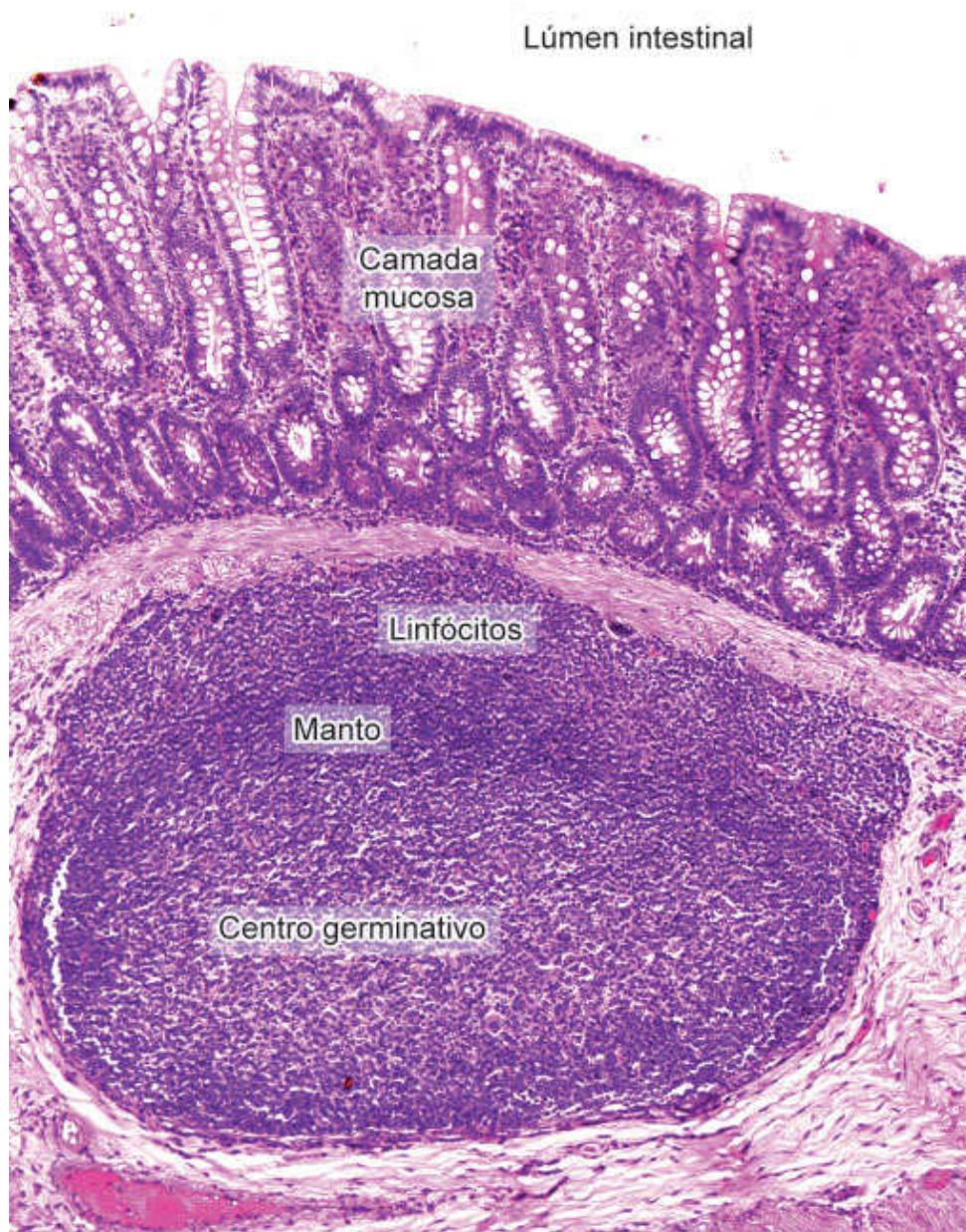



FIGURA 14.32 Corte de intestino grosso, em cuja camada submucosa observa-se um folículo linfático formado pelo manto periférico e pelo centro germinativo. Em torno do folículo há um acúmulo de linfócitos difusos pelo tecido conjuntivo. Ambos são componentes do tecido linfático associado às mucosas (MALT). (HE. Vista panorâmica.)

TONSILAS

As tonsilas são órgãos constituídos por aglomerados de tecido linfático incompletamente encapsulados, colocados abaixo do epitélio de revestimento de porções iniciais dos sistemas digestório e respiratório. De acordo com sua localização na boca e na faringe, distinguem-se a tonsila faringiana, as tonsilas palatinas e as tonsilas linguais. Estão localizadas em posição estratégica para reconhecer antígenos transportados pelo ar e pelos alimentos, desencadeando uma resposta imunitária.

As tonsilas, diferentemente dos linfonodos e do baço, não são órgãos de passagem de linfa ou sangue. Possuem vasos linfáticos eferentes, mas não vasos linfáticos aferentes.

As tonsilas palatinas, em número de duas, são localizadas na parte oral da faringe. Nelas, o tecido linfático forma uma faixa relativamente espessa sob o epitélio estratificado pavimentoso da faringe, com folículos linfáticos e grande quantidade de linfócitos dispostos de maneira difusa (Figura 14.33).

Uma característica importante para a função e o diagnóstico histológico das tonsilas palatinas é a presença de 10 a 20 invaginações epiteliais, que penetram profundamente no parênquima da tonsila, formando as criptas da tonsila (ver Figuras 14.33 e 14.34). As criptas se abrem na cavidade da faringe e frequentemente contêm células epiteliais descamadas, linfócitos e bactérias. O epitélio que reveste as cristas está frequentemente infiltrado por linfócitos e outras células inflamatórias, às vezes tornando difícil a visualização das camadas do epitélio (ver Figura 14.34). As células inflamatórias são provenientes dos acúmulos de tecido linfoide subjacentes ao epitélio e, em grande parte, migram para o interior das criptas, onde morrem. Em caso de inflamação

aguda (tonsilite, antigamente denominada amidalite), as aberturas das criptas podem ser vistas como pontos purulentos na superfície das tonsilas.

A tonsila faringiana é única e situa-se na porção superoposterior da faringe, sendo recoberta pelo epitélio tipicamente encontrado na porção condutora das vias respiratórias – epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado.

A tonsila faringiana é formada por pregas da mucosa e contém tecido linfático difuso e folículos linfáticos. Essa tonsila não contém criptas.

As tonsilas linguais são pequenas, porém mais numerosas do que as outras. Situam-se na base da língua, recobertas por epitélio estratificado plano. Em cada tonsila, o epitélio forma uma invaginação que se aprofunda muito, originando uma cripta.

Os componentes do MALT chamados de placas de Peyer são estruturas linfáticas em forma de anéis, situadas na mucosa e na submucosa do segmento distal do íleo. São compostas de tecido linfático difuso e de folículos linfáticos (Figura 14.35).

Uma particularidade do epitélio de revestimento das placas de Peyer é a presença de células especializadas chamadas de células M (*microfold cells*). Enquanto o restante dos intestinos é revestido por epitélio simples colunar com células caliciformes, a região que recobre as placas de Peyer contém as células M. Essas células estão intercaladas entre as células colunares do epitélio e, devido a sua forma, apresentam pequenos espaços abaixo da sua porção basal (Figura 14.36). Para esse espaço, a célula transporta por fagocitose e endocitose partículas e moléculas presentes no lúmen intestinal. Linfócitos e APCs têm acesso a esses espaços e podem identificar antígenos neles presentes (Figura 14.37). A resposta imunitária a esses antígenos é feita principalmente por APCs que

migram e apresentam determinantes antigênicos a linfócitos T e por plasmócitos derivados de linfócitos B. Estes se situam abaixo do epitélio e secretam IgA secretora, a qual é transportada para o lúmen intestinal. Células M são também encontradas em outras mucosas do organismo, como, por exemplo, a mucosa brônquica.

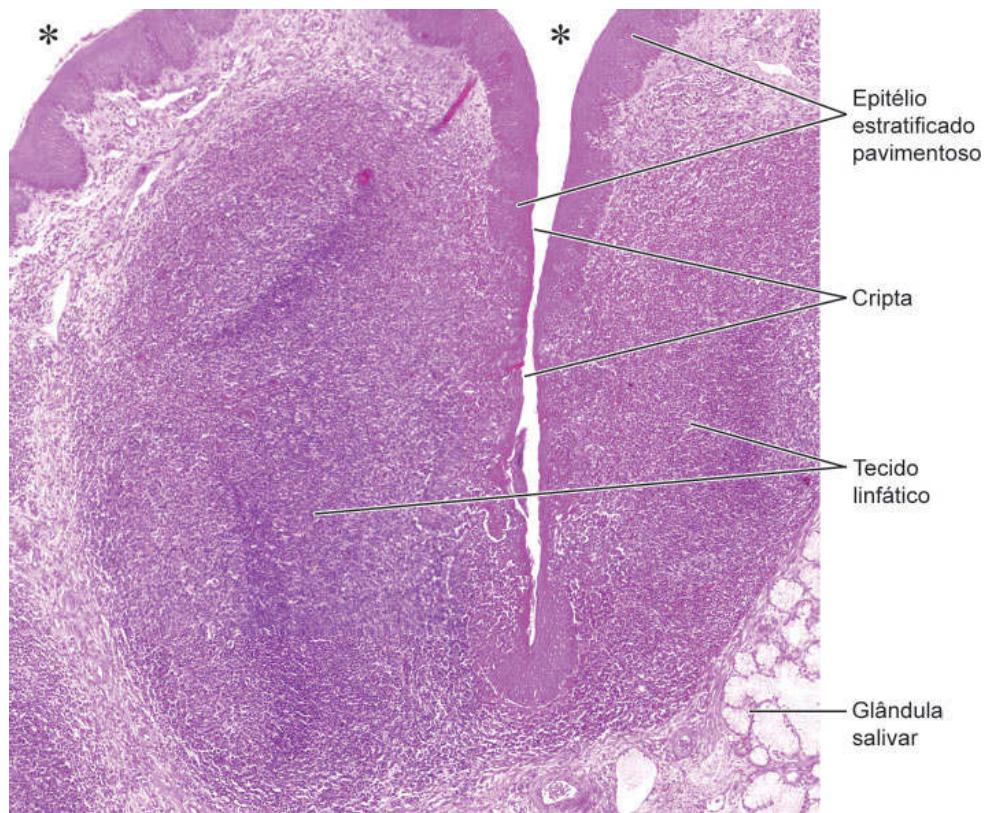



FIGURA 14.33 Corte de tonsila palatina. Esta tonsila é caracterizada pela presença de acúmulos de tecido linfoide em torno de profundas invaginações chamadas de criptas, revestidas por epitélio estratificado pavimentoso. Esse epitélio é contínuo com o epitélio da faringe, cujo lúmen se observa na *porção superior* da figura (*asteriscos*). A tonsila faz parte do tecido linfático associado às mucosas. (HE. Vista panorâmica.)

FIGURA 14.34 Corte de tonsila palatina evidenciando uma cripta revestida por epitélio estratificado pavimentoso (Ep). Frequentemente, trechos do epitélio estão muito infiltrados por linfócitos (L), dificultando seu reconhecimento. Em torno do epitélio da cripta, há grande quantidade de tecido linfático constituído principalmente por linfócitos. Os *asteriscos* indicam o lúmen da cripta. (HE. Pequeno aumento.)

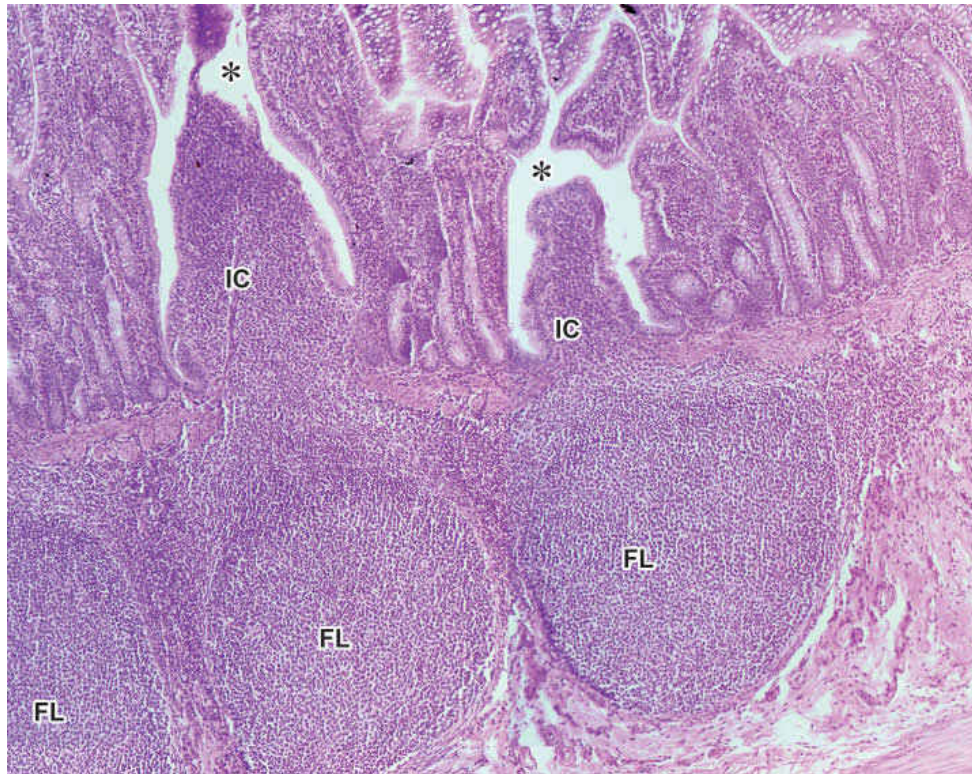



FIGURA 14.35 Corte de intestino delgado evidenciando uma placa de Peyer, componente do tecido linfático associado às mucosas (MALT). Há vários folículos linfáticos (FL) na camada submucosa, que se continuam com um infiltrado difuso de células (IC), principalmente linfócitos. Este se estende para a camada mucosa, alcançando a região abaixo do epitélio intestinal. Os *asteriscos* indicam espaços contínuos com o lúmen intestinal. (HE. Pequeno aumento.)

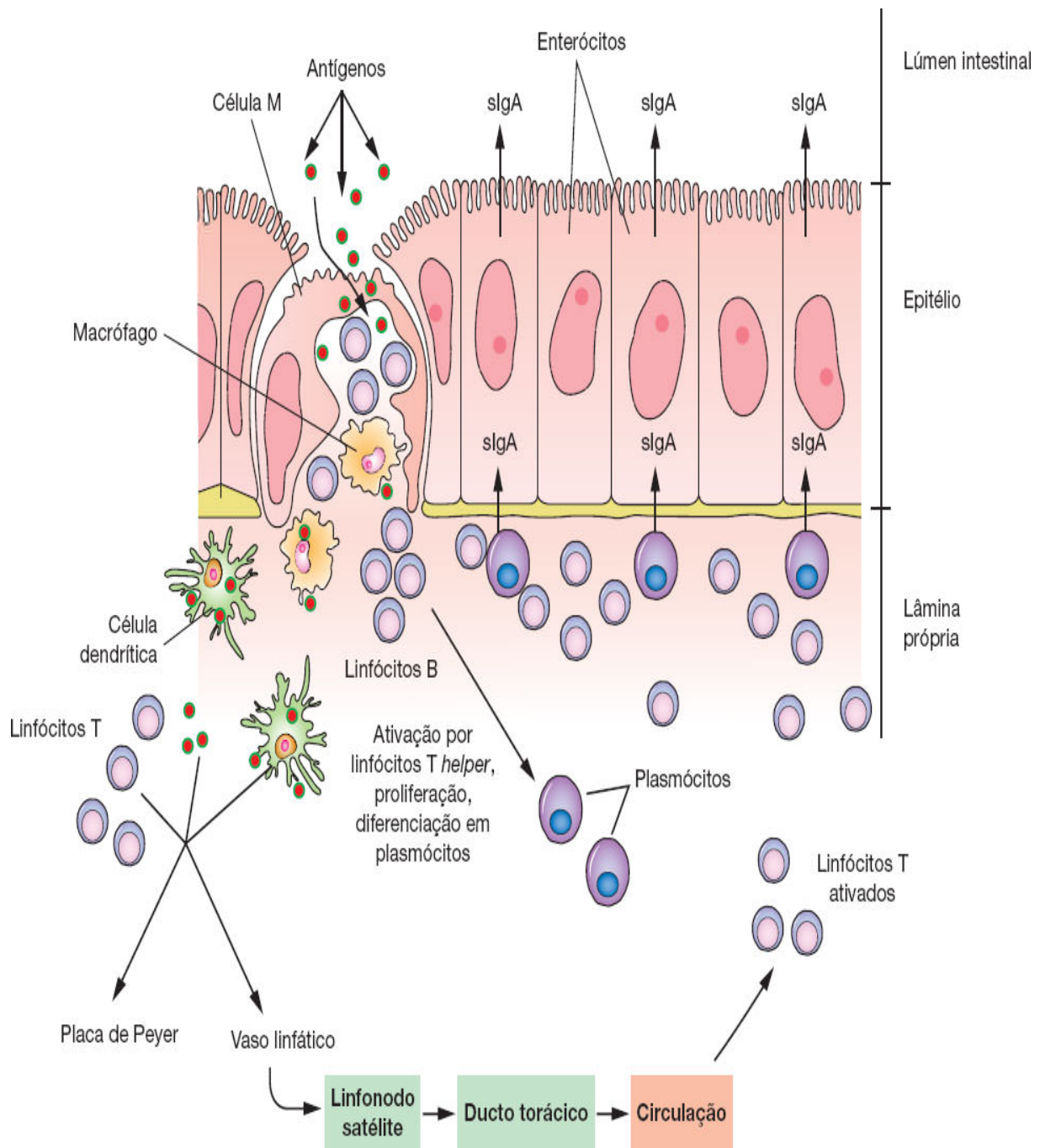



FIGURA 14.36 No revestimento epitelial das placas de Peyer, há células M (*microfold cells*), que se caracterizam por formar um espaço para o qual transportam partículas e microrganismos. Linfócitos, macrófagos e células dendríticas têm acesso a esse espaço e podem fagocitar ou endocitar antígenos que serão apresentados a linfócitos T. Plasmócitos ativados por antígenos produzem imunoglobulina secretora (sIgA), que é transportada para o lúmen intestinal através das células do revestimento intestinal (enterócitos).

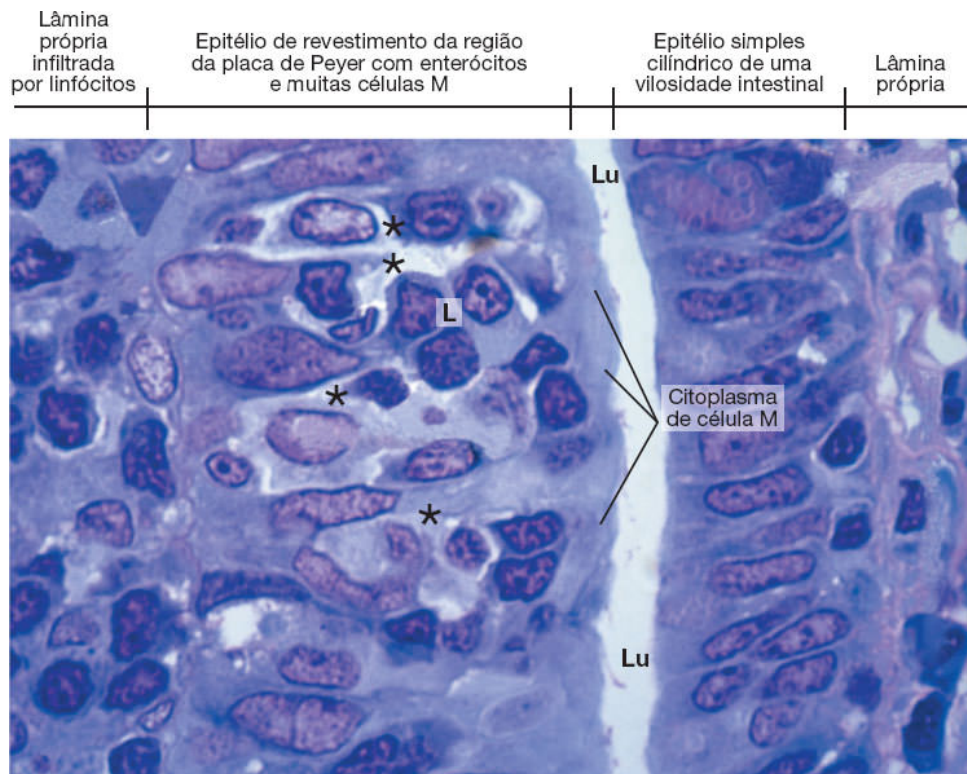



FIGURA 14.37 Corte do intestino delgado (íleo) na região da superfície de uma placa de Peyer (componente do MALT). O lúmen intestinal (Lu) separa a superfície de uma vilosidade (*à direita* do lúmen) da superfície de uma placa de Peyer (*à esquerda* do lúmen). No epitélio que reveste a placa de Peyer há várias células M. A parte apical de seu citoplasma indicada na figura forma o teto do espaço situado abaixo das células M. Esta região das células está bem visível, ao contrário do restante do seu citoplasma, que se confunde com outras estruturas (ver também a Figura 14.36). Os *asteriscos* indicam os espaços delimitados pelas células M, que contêm material originado do lúmen intestinal assim como células vindas da lâmina própria, como, por exemplo, linfócitos (L). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011.

Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. The immune system. In: Molecular biology of the cell. 6. ed. New York: Garland; 2014.

Greep RO, Weiss L. Histology. 3. ed. New York: McGraw-Hill; 1973.

Lodish HF. Molecular cell biology. 6. ed. New York: W.H. Freeman; 2007.

Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. Mucosal Immunol. 2011; 4(6):603-11.

Miyasaka M, Tanaka T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. Nat Rev Immunol. 2004; 4(5):360-70.

Myioshi M, Fujita T. Stereo-fine structure of the splenic red pulp. A combined scanning and transmission electron microscope study on dog and rat spleen. Arch Histol Jpn. 1971; 33(3):225-46.

Nicoletti C. Unsolved mysteries of intestinal M cells. Gut. 2000; 47(5):735-9.

Owen JA, Punt J, Stranford SA et al. Kuby immunology. 7. ed. New York: W.H. Freeman; 2013.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI et al. (Eds.). Medical immunology. 10. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Raviola E, Karnovsky MJ. Evidence for a blood-thymus barrier using electron-opaque tracers. J Exp Med. 1972; 136(3):466-98.

Sainte-Marie G, Peng FS. High endothelial venules of the rat lymph node. A review and a question: is their activity antigen specific? Anat Rec. 1996; 245(4):593-620.

Questões múltipla escolha

1) Assinale duas alternativas incorretas sobre o sistema imunitário:

a) Órgãos linfáticos como timo, baço, linfonodos e nódulos fazem parte do sistema juntamente com células livres

b) As células são capazes de reconhecer moléculas estranhas e desencadear uma resposta

c) Linfócitos T e B saem da medula maduros e prontos para as reações

d) A resposta é chamada celular quando depende da ação de células específicas, e humoral quando depende dos anticorpos

e) Antígeno é a molécula que nunca reage com o anticorpo

2) Em relação aos anticorpos é correto dizer que:

a) São glicoproteínas plasmáticas do tipo gamaglobulinas, denominadas Ig

b) São secretados por linfócitos T após a ativação

c) Indicam a presença de um invasor no organismo, muitas vezes causando a aglutinação ou precipitação de moléculas para facilitar a fagocitose

d) Existem cinco tipos, a saber: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE

e) A IgG está presente no sangue, na linfa e no lúmen intestinal, e forma a classe mais abundante, enquanto IgA constitui a menor classe

3) Quais alternativas se completam?

a) Os linfócitos são classificados de acordo com o local de diferenciação e com o tipo de receptor presente na membrana

b) A resposta humoral depende dos linfócitos B, uma vez que, na sua ausência, não há produção de imunoglobulinas

c) Quando ativados, os linfócitos B se dividem e diferenciam em células da memória imunitária e plasmócitos, que são responsáveis pela produção de anticorpos

d) Morfologicamente, os linfócitos não podem ser diferenciados

e) Os linfócitos T e B podem interagir

4) Os linfócitos T são:

a) Células que fazem parte da resposta celular

b) Produzidos na medula óssea e então transportados até o timo

c) Divididos em duas classes: *helpers* e supressores

d) Divididos em quatro classes: *helpers*, supressores, citotóxicos e da memória

e) Ativados pelos linfócitos B

5) Assinale as alternativas corretas:

a) As células apresentadoras de antígenos são derivadas da medula óssea e se encontram apenas nos órgãos linfáticos

b) As células apresentadoras de antígenos digerem parcialmente as proteínas exógenas no sistema endossomal, o que resulta na formação de complexos MHC II

c) Os complexos MHC I e MHC II ficam na superfície das células apresentadoras de antígenos

d) As células dendríticas são apresentadoras de antígenos e imunoestimuladoras

e) A capacidade das células dendríticas de estimular linfócitos T é constante

6) Sobre os complexos de histocompatibilidade (MHC) é incorreto dizer que:

a) Estão presentes em todas as células

b) Podem ser de dois tipos: MHC I e MHC II, presentes respectivamente em todas as células e células apresentadoras de antígenos

c) São complexos comuns e semelhantes entre as pessoas

d) Os MHC I são destinados diretamente à membrana, enquanto os MHC II seguem para o sistema endossomal onde se encontram com antígenos

e) Em transplantes homólogos e heterólogos pode haver rejeição devido à diferença entre os complexos MHC

7) As citocinas e o sistema complemento representam respectivamente:

a) Peptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular e proteínas produzidas pelo baço

b) Peptídios ou glicoproteínas de baixo peso molecular e proteínas produzidas pelo fígado

c) Interleucinas, quimiotaxinas, interferona e fator de necrose tumoral

d) Interleucinas, quimiotaxinas, interferona, fator de necrose tumoral e proteínas designadas pela letra C seguida de um número

e) Uma forma de comunicação entre as células e uma forma de complementação da resposta imunitária

8) Sobre o timo é incorreto afirmar que:

a) Como os outros órgãos linfáticos, o timo apresenta nódulos

b) É um órgão de origem embrionária dupla: mesenquimatosa e epitelial

c) Dois tipos celulares importantes compõem o timo: linfócitos T e células reticulares epiteliais

d) As células reticulares formam os corpúsculos de Hassall

e) O crescimento é contínuo e o órgão atinge o peso máximo na vida adulta

9) Quais alternativas são complementares?

a) As artérias entram no timo pela cápsula e originam arteríolas nos septos na região cortical

b) O timo está sujeito à ação de vários hormônios que chegam pela corrente circulatória

c) As arteríolas formam os capilares, que se ramificam na região cortical e se dirigem para a região medular

d) Os capilares cujas células endoteliais formam a barreira hematotímica juntamente com outras células desembocam em vênulas na região medular

e) O timo não é um filtro na circulação da linfa

10) Quais alternativas não podem ser consideradas em relação aos linfonodos?

a) Também chamados de gânglios, filtram a linfa

b) Apresentam região cortical e medular e, como o timo, não têm nódulos

c) A linfa entra pela região cortical e sai pela região medular, enquanto o sangue entra e sai pela região medular

d) Centros germinativos representam áreas na região cortical onde há muitas células em divisão

e) Linfócitos B encontram-se exclusivamente na região medular, enquanto linfócitos T estão na região cortical

11) Assinale as alternativas corretas:

a) O baço é um órgão interposto na circulação sanguínea

b) O baço está dividido em região cortical e medular, assim como o linfonodo

c) Polpa branca e polpa vermelha representam, respectivamente, tecido linfático e cordões esplênicos

d) Em relação à circulação esplênica pode-se dizer que as artérias centrais, circundadas pela bainha linfática, ramificam-se e levam o sangue para os sinusoides

e) A circulação pelos sinusoides faz com que as células dos cordões esplênicos nunca entrem em contato com o sangue

12) Quais formas de tecido linfático estão associadas ao tecido epitelial?

a) Não existe tecido linfático fora do timo, linfonodos e baço

b) O tecido associado às mucosas (MALT) é difuso e presente em regiões diferentes do organismo

c) As tonsilas são órgãos presentes na porção superior do trato digestivo, sempre em contato com o tecido epitelial

d) O tecido nunca se associa ao epitélio

e) As alternativas *b* e *c* são complementares e estão corretas

15 SISTEMA DIGESTÓRIO

INTRODUÇÃO

O sistema digestório consiste em cavidade oral, esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso e suas glândulas associadas (glândulas salivares, fígado e pâncreas). Sua função é obter as moléculas necessárias para a manutenção, o crescimento e as demais necessidades energéticas do organismo a partir dos

alimentos ingeridos. Moléculas grandes, como proteínas, lipídios, carboidratos complexos e ácidos nucleicos, são quebradas em moléculas menores, que são absorvidas através do revestimento do sistema digestório, principalmente no intestino delgado. Água, vitaminas e minerais também são absorvidos a partir do alimento ingerido. A camada mais interna do sistema digestório constitui ainda uma barreira protetora entre o conteúdo luminal (meio externo) e o meio interno do organismo.

A primeira etapa do processo complexo conhecido como digestão ocorre na boca, onde o alimento é umedecido pela saliva e triturado pelos dentes, formando pedaços menores; a saliva também inicia a digestão de carboidratos. A digestão continua no estômago e no intestino delgado, onde o alimento, transformado em seus componentes básicos (aminoácidos, monossacarídios, ácidos graxos livres, monoglicerídios etc.), é absorvido. A absorção de água ocorre no intestino grosso, tornando semissólido o conteúdo luminal que não foi totalmente digerido.

ESTRUTURA GERAL DO SISTEMA DIGESTÓRIO

Todos os componentes do sistema digestório apresentam certas características estruturais em comum. Trata-se de um tubo oco composto por um lúmen, ou luz, cujo diâmetro é variável, circundado por uma parede formada por quatro camadas distintas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. A estrutura dessas camadas está resumida a seguir e ilustrada na Figura 15.1.

A camada mucosa é composta por: (a) um revestimento epitelial, (b) uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo rico em

vasos sanguíneos e linfáticos e células musculares lisas, algumas vezes apresentando também glândulas e tecido linfoide, e (c) uma muscular da mucosa, que separa a camada mucosa da submucosa e geralmente consiste em duas subcamadas delgadas de células musculares lisas, uma circular interna e outra longitudinal externa. Essas subcamadas promovem o movimento da camada mucosa, independentemente de outros movimentos do sistema digestório, aumentando o contato da mucosa com o alimento.

A camada submucosa é composta por tecido conjuntivo com muitos vasos sanguíneos e linfáticos e um plexo nervoso submucoso (também denominado *plexo de Meissner*). Essa camada pode conter também glândulas e tecido linfoide.

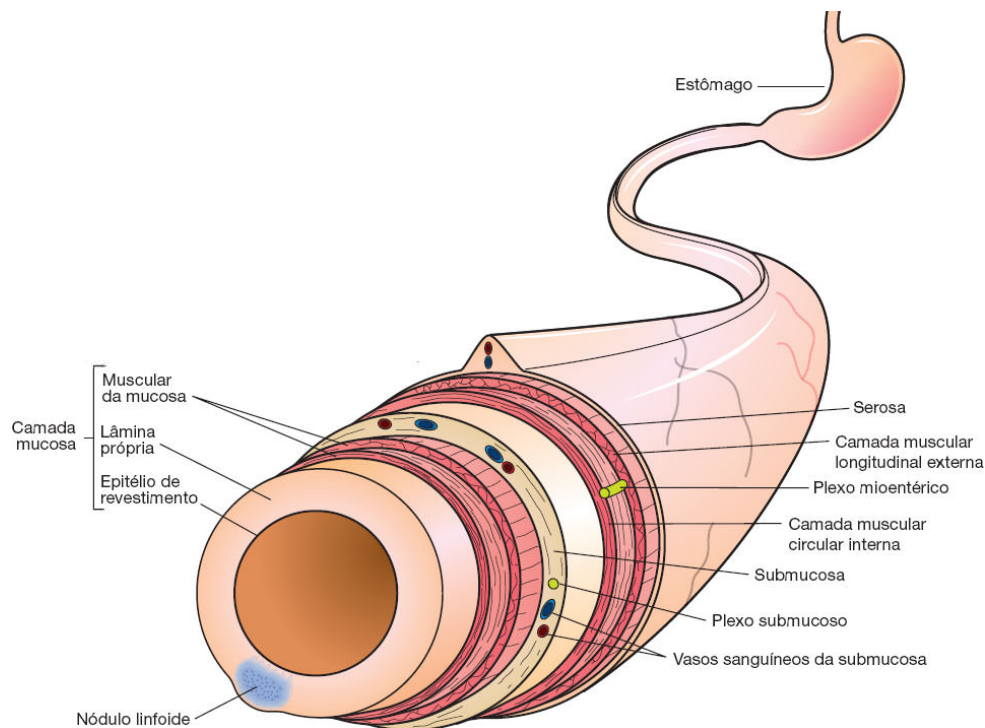



FIGURA 15.1 Representação esquemática do sistema digestório com as camadas da parede. (Redesenhada e adaptada de Gartner e Hiatt, 2007.)

A camada muscular contém células musculares lisas orientadas em espiral, divididas em duas subcamadas, de acordo com o direcionamento principal. Na subcamada mais interna (próxima do lúmen), a orientação é geralmente circular; na subcamada externa, é majoritariamente longitudinal. Entre essas duas subcamadas, observam-se o plexo nervoso mioentérico (ou plexo de Auerbach) e o tecido conjuntivo contendo vasos sanguíneos e linfáticos. Assim, as contrações da camada muscular, geradas e coordenadas pelos plexos nervosos, impulsionam e misturam o alimento ingerido no sistema digestório. Esses plexos são compostos principalmente por agregados de células nervosas (neurônios viscerais multipolares) que formam pequenos gânglios parassimpáticos. Uma rede rica em fibras pré e pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo e algumas fibras sensoriais viscerais possibilitam comunicação entre esses gânglios. A quantidade de gânglios ao longo do sistema digestório é variável; eles são mais numerosos em regiões de maior motilidade.

A serosa é formada por uma camada delgada de tecido conjuntivo frouxo, revestida por um epitélio pavimentoso simples, denominado mesotélio. Na cavidade abdominal, a serosa que reveste os órgãos é denominada peritônio visceral e está em continuidade com o mesentério (membrana delgada revestida por mesotélio nos dois lados), que suporta os intestinos, e com o peritônio parietal, uma membrana serosa que reveste a parede da cavidade abdominal. Em locais em que o órgão digestivo está unido a outros órgãos ou estruturas, no entanto, a serosa é substituída por uma adventícia espessa, que consiste em tecido conjuntivo e tecido adiposo contendo vasos e nervos, sem o mesotélio. A determinação dessa camada ocorre durante a embriogênese, de acordo com o segmento e sua orientação.

As principais funções do revestimento epitelial da mucosa do sistema digestório são: prover uma barreira seletivamente permeável entre o conteúdo do lúmen e os tecidos do organismo; facilitar o transporte e a digestão do alimento; promover a absorção dos produtos dessa digestão; produzir hormônios que regulem a atividade do sistema digestório. Algumas células contidas nessa camada produzem muco para lubrificação e proteção.

Cabe ressaltar que a lâmina própria, localizada logo abaixo do epitélio, é uma zona rica em macrófagos e células linfoides, e algumas dessas células produzem anticorpos ativamente. Esses anticorpos são principalmente do tipo imunoglobulina A (IgA), que é secretada para o lúmen ligada a uma proteína produzida pelas células epiteliais do revestimento intestinal. Esse complexo (sIgA) protege contra invasões virais e bacterianas. A sIgA existente nos sistemas respiratório, digestório e urinário é resistente à digestão por enzimas proteolíticas, podendo, portanto, coexistir com as proteases encontradas no lúmen. Além das células de defesa dispersas no tecido, há também nódulos linfoides na lâmina própria e na camada submucosa que protegem o organismo (em associação com o epitélio) da invasão bacteriana. A necessidade desse suporte imunológico é óbvia, porque todo o sistema digestório – com exceção da cavidade oral, do esôfago e do canal anal – é revestido por um epitélio simples, bastante vulnerável.

HISTOLOGIA APLICADA

Em algumas doenças, como megacólon congênito (*doença de Hirschsprung*), doença de Chagas (infecção pelo *Trypanosoma cruzi*) e diabetes, os plexos nervosos no sistema digestório são bastante alterados, e muitos dos seus neurônios

são destruídos. Isso resulta em distúrbios da motilidade, com dilatações frequentes em algumas áreas. Ainda sobre inervação, o sistema digestório recebe uma grande quantidade de fibras do sistema nervoso autônomo, e essa distribuição contribui para os efeitos desencadeados pelo estresse emocional sobre o sistema gastrintestinal – um fenômeno muito comum e importante em medicina psicossomática.

CAVIDADE ORAL

A cavidade oral é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, queratinizado ou não, dependendo da região. A camada queratinizada protege a mucosa oral de agressões mecânicas durante a mastigação e pode ser observada na gengiva e no palato duro. A lâmina própria nessas regiões contém várias papilas e repousa diretamente sobre o periósteo. Epitélio pavimentoso não queratinizado reveste o palato mole, os lábios, as bochechas e o assoalho da boca. A lâmina própria tem papilas similares às observadas na derme e é contínua com a submucosa, que contém glândulas salivares menores distribuídas difusamente. Nos lábios observa-se uma transição do epitélio oral não queratinizado para o epitélio queratinizado da pele.

O palato mole contém, no seu centro, músculo estriado esquelético e numerosas glândulas mucosas e nódulos linfoides na submucosa.

► Língua

A língua é uma massa de músculo estriado esquelético revestida por uma camada mucosa cuja estrutura varia de acordo com a região. As fibras musculares se entrecruzam em três planos; estão agrupadas em feixes, geralmente separados por tecido conjuntivo. A camada mucosa está fortemente aderida à musculatura, porque o tecido conjuntivo da lâmina própria penetra os espaços entre os feixes musculares. A superfície ventral (inferior) da língua é lisa, enquanto a superfície dorsal é irregular, recoberta anteriormente por uma grande quantidade de eminências pequenas, denominadas papilas. O terço posterior da superfície dorsal da língua é separado dos dois terços anteriores por uma região em forma de "V". Posteriormente a essa região, a superfície da língua apresenta saliências compostas principalmente por dois tipos de agregados linfoides: pequenos grupos de nódulos e tonsilas linguais, nas quais os nódulos linfoides se agregam ao redor de invaginações da camada mucosa, denominadas criptas (Figura 15.2).

Papilas linguais

Papilas são elevações do epitélio oral e da lâmina própria que assumem diversas formas e funções. Existem quatro tipos (ver Figura 15.2): filiformes, fungiformes, foliadas e circunvaladas.

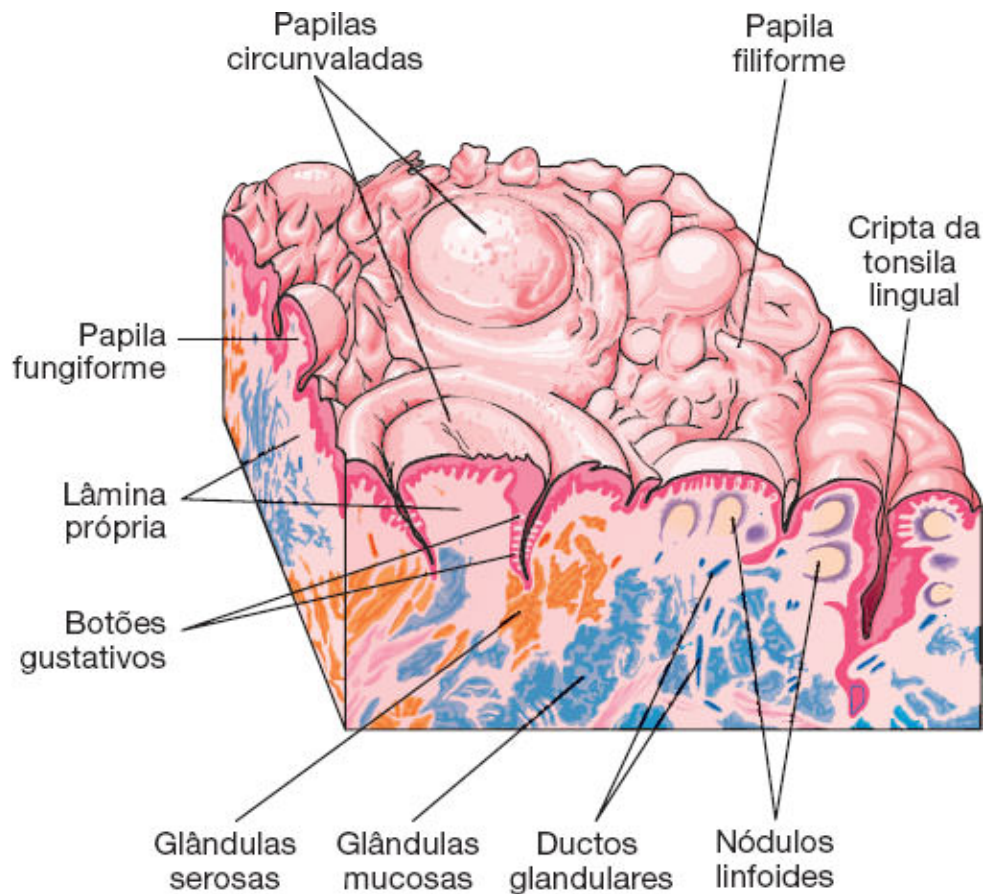



FIGURA 15.2 Superfície da língua na região próxima ao V lingual, entre as porções anterior e posterior. Note os nódulos linfoides, as tonsilas linguais, as glândulas e as papilas.

As papilas filiformes têm formato cônico alongado, são numerosas e estão sobre toda a superfície dorsal da língua; têm a função mecânica de fricção. Seu epitélio de revestimento, que não contém botões gustativos, é queratinizado.

As papilas fungiformes assemelham-se a cogumelos, tendo a base estreita e a porção superior mais superficial dilatada e lisa. Essas papilas, que contêm poucos botões gustativos na sua

superfície superior, estão irregularmente distribuídas entre as papilas filiformes.

As papilas foliadas são pouco desenvolvidas em humanos, porém encontradas em macacos e coelhos. Elas consistem em duas ou mais rugas paralelas separadas por sulcos na superfície dorsolateral da língua, contendo muitos botões gustativos.

As papilas circunvaladas são 7 a 12 estruturas circulares grandes, cujas superfícies achatadas se estendem acima das outras papilas. Elas estão distribuídas na região do V lingual, na parte posterior da língua. Numerosas glândulas serosas (glândulas de von Ebner) secretam seu conteúdo no interior de uma profunda depressão que circunda cada papila. Esse arranjo similar a um fosso possibilita um fluxo contínuo de líquido sobre uma grande quantidade de botões gustativos ao longo das superfícies laterais dessas papilas. Esse fluxo é importante na remoção de partículas de alimentos da adjacência dos botões gustativos, para que eles possam receber e processar novos estímulos. As glândulas serosas também secretam uma lipase que provavelmente previne a formação de uma camada hidrofóbica sobre os botões gustativos, o que poderia prejudicar sua função. Além desse papel local, a lipase lingual é ativa no estômago e pode digerir até 30% dos triglicerídios da dieta. Outras glândulas salivares menores de secreção mucosa dispersas pela cavidade oral atuam da mesma maneira que as glândulas serosas associadas às papilas circunvaladas, auxiliando a função de botões gustativos encontrados em outras partes da cavidade oral, como, por exemplo, na porção anterior da língua.

Existem pelo menos cinco qualidades na percepção humana de sabor: salgado, azedo, doce, amargo e o saboroso (*umami*, termo japonês para o sabor do glutamato monossódico). Todas essas qualidades podem ser percebidas em todas as regiões da língua

que contêm botões gustativos. Esses botões são estruturas em forma de cebola (Figura 15.3), cada uma contendo 50 a 100 células. O botão repousa sobre uma lâmina basal, e, em sua porção apical, as células gustativas têm microvilosidades que se projetam por uma abertura denominada poro gustativo. Muitas das células têm função gustativa, enquanto outras têm função de suporte. Células basais indiferenciadas são responsáveis pela reposição de todos os tipos celulares.

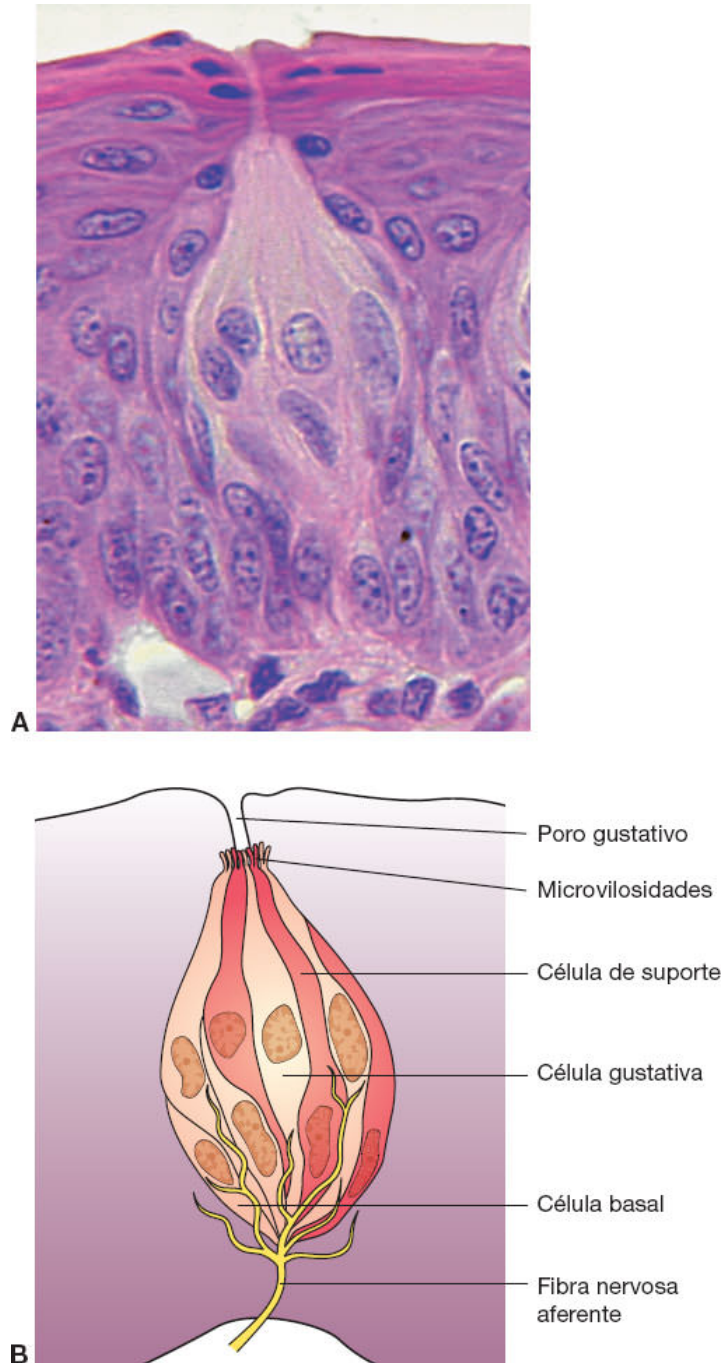



FIGURA 15.3 Fotomicrografia (**A**) e esquema de um botão gustativo (**B**). O esquema ilustra diversos tipos celulares (células basais, gustativas e de suporte) e fibras nervosas aferentes que, após estímulo, transmitirão a informação sensorial aos neurônios centrais associados à gustação. (Hematoxilina-eosina [HE]. Grande aumento. Imagem de M.F. Santos.)

PARA SABER MAIS

Substâncias dissolvidas na saliva (gustantes) se difundem pelos poros, interagindo com receptores gustativos (TR1 ou TR2) na membrana superficial e basolateral das células. Esses receptores são acoplados a uma proteína G (gustaducina) e controlam a atividade de canais iônicos, que levam à despolarização das células gustativas, que, por sua vez, liberam neurotransmissores que estimulam fibras nervosas aferentes (ver Figura 15.3). Acredita-se que cada estímulo gustativo gere um padrão único de atividade envolvendo um alto número de neurônios, o que explicaria a discriminação dos sabores. Os receptores para o sabor azedo pertencem a uma família que se estima ter cerca de 40 a 80 proteínas.

► Faringe

A faringe, uma região de transição entre a cavidade oral e os sistemas digestório e respiratório, forma uma área de comunicação entre a região nasal e a laringe. A faringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado na região contínua ao esôfago e por epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado contendo células caliciformes nas regiões próximas à cavidade nasal.

A faringe contém as tonsilas (descritas no Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*). A mucosa da faringe também possui muitas glândulas salivares menores de secreção mucosa em sua lâmina própria, composta de tecido conjuntivo. Os músculos constritores e longitudinais da faringe estão localizados mais externamente a essa camada.

Dentes e estruturas associadas

Em humanos adultos normalmente existem 32 dentes permanentes. Esses dentes estão dispostos em dois arcos bilateralmente simétricos nos ossos maxilar e mandibular, com oito dentes em cada quadrante: dois incisivos, um canino, dois pré-molares e três molares permanentes. Vinte desses dentes permanentes são precedidos por dentes decíduos (*de leite*); os restantes (molares permanentes) não têm precursores decíduos.

Cada dente tem uma porção que se projeta acima da gengiva – a coroa – e uma ou mais raízes abaixo da gengiva, as quais unem os dentes aos alojamentos ósseos denominados alvéolos, um para cada dente (Figura 15.4). A coroa é recoberta por um tecido mineralizado extremamente duro, denominado esmalte, e as raízes, por outro tecido mineralizado, o cemento. Essas duas coberturas se encontram no colo do dente. Localizada mais internamente, imediatamente abaixo do esmalte e do cemento, a dentina é outro tecido mineralizado que compõe a maior parte de um dente. Ela circunda um espaço denominado cavidade pulpar, preenchido com tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado e inervado, denominado polpa dental (ver Figura 15.4). A cavidade pulpar contém uma porção coronária (câmara pulpar) e uma porção na raiz (canal radicular), estendendo-se até o ápice do dente, onde um orifício (forame apical) possibilita a entrada e a saída de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos da polpa. O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo com feixes grossos de fibras colágenas inseridos no cemento e no osso alveolar, fixando o dente firmemente no alvéolo.

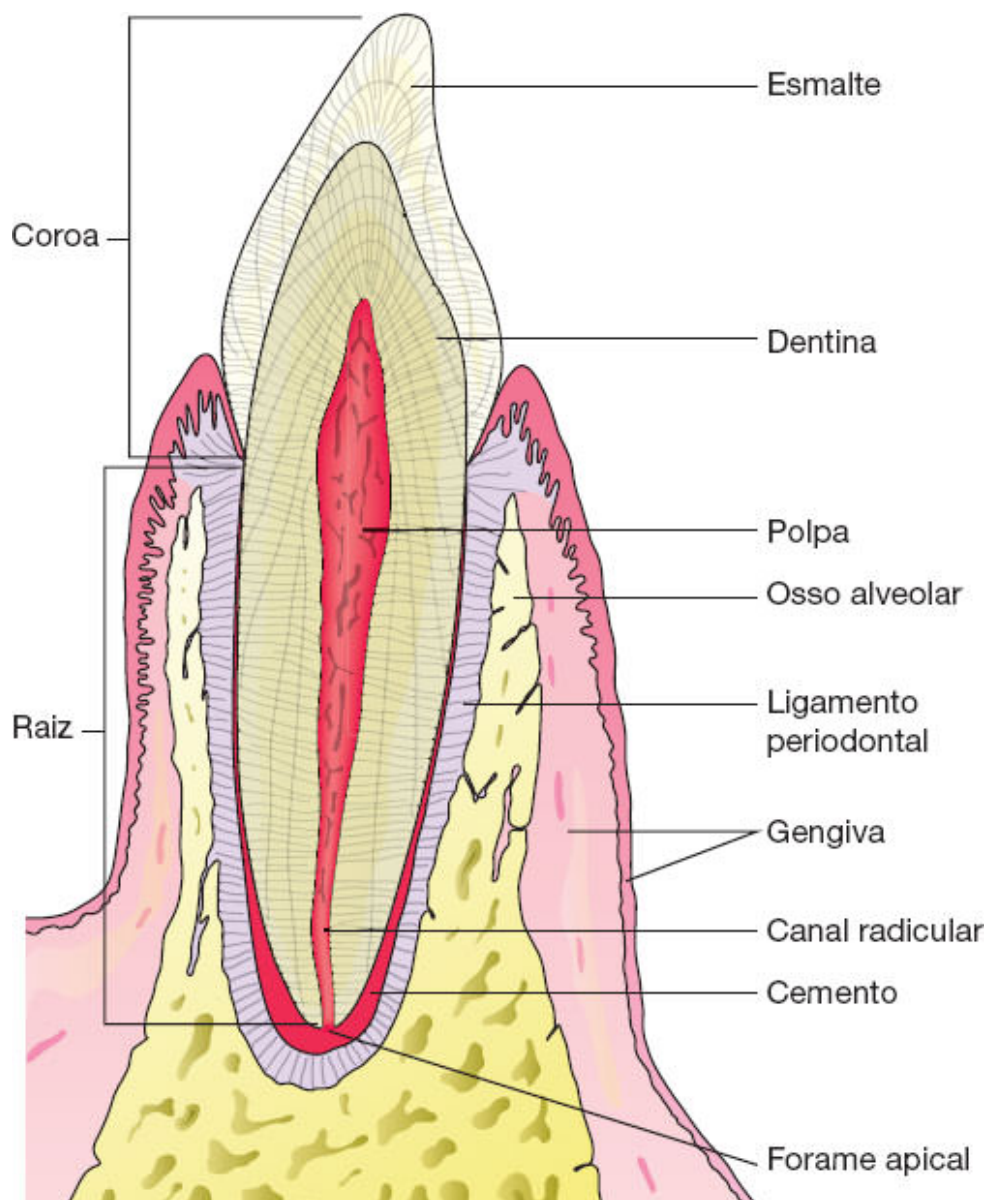



FIGURA 15.4 Diagrama de corte sagital de um dente incisivo posicionado no osso mandibular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Leeson e Leeson, 1970.)

Dentina

A dentina é um tecido mineralizado mais duro que o osso, devido a um conteúdo mais elevado de sais de cálcio (70% do peso

seco). É composta principalmente por fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas, fosfolipídios e sais de cálcio na forma de cristais de hidroxiapatita. A matriz orgânica da dentina é secretada pelos odontoblastos, células localizadas na periferia da polpa, junto à dentina (Figuras 15.5 e 15.6). O odontoblasto é uma célula alongada que deposita a matriz orgânica apenas sobre a superfície dentinária. Essas células apresentam estrutura de células polarizadas secretoras de proteínas, com grânulos de secreção no citoplasma apical e um núcleo basal. Cada odontoblasto tem uma extensão apical ramificada que penetra perpendicularmente a dentina, percorrendo toda a sua extensão – os prolongamentos odontoblásticos (fibras de Tomes). Esses prolongamentos tornam-se gradualmente mais longos à medida que a dentina torna-se mais espessa, ocupando canais estreitos denominados túbulos dentinários. Esses túbulos ramificam-se intensamente próximo da junção entre dentina e esmalte (ver Figura 15.6). Os prolongamentos odontoblásticos têm um diâmetro de 3 a 4 µm próximo ao corpo celular, tornando-se cada vez mais delgados em sua porção distal, próximo ao esmalte e ao cemento.

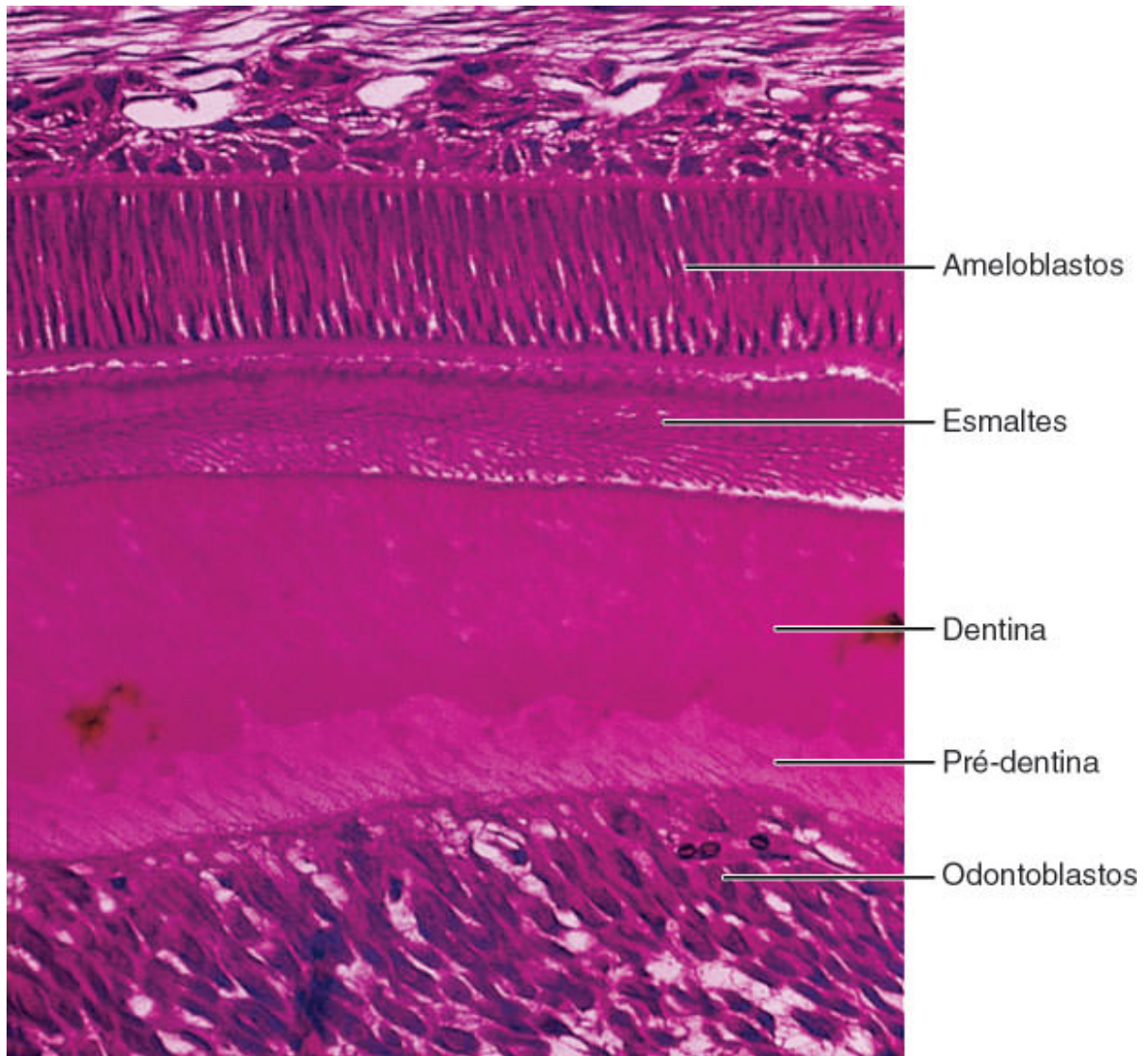



FIGURA 15.5 A fotomicrografia de um corte de dente imaturo mostra esmalte e dentina. Os ameloblastos (células produtoras de esmalte) e odontoblastos (células produtoras de dentina) estão ambos dispostos em paliçada. (Pararrosanilina e toluidina. Médio aumento.)

A matriz produzida pelos odontoblastos é inicialmente não mineralizada e denomina-se pré-dentina (ver Figuras 15.5 e 15.6). A mineralização da dentina em desenvolvimento começa quando

vesículas circundadas por membrana – as vesículas da matriz – aparecem, produzidas pelos odontoblastos. Em virtude de um elevado conteúdo de íons cálcio e fosfato no seu interior, elas facilitam o aparecimento de cristais pequenos de hidroxiapatita que crescem e servem como sítios de nucleação para deposição adicional de minerais sobre as fibrilas colágenas circundantes.

A dentina é sensível a diversos estímulos como calor, frio, traumatismo e pH ácido, sendo todos esses estímulos percebidos como dor. Embora a polpa seja muito inervada, a dentina contém poucas fibras nervosas amielínicas que penetram os túbulos na sua porção pulpar. De acordo com a teoria hidrodinâmica, os diferentes estímulos podem causar movimento de fluidos no interior do túbulo dentinário, estimulando assim as fibras nervosas localizadas junto aos prolongamentos odontoblásticos.

HISTOLOGIA APLICADA

Diferentemente do osso, a dentina persiste por muito tempo como tecido mineralizado, mesmo após a morte dos odontoblastos. É possível, portanto, manter dentes cuja polpa e odontoblastos tenham sido destruídos por infecção ou traumatismo. A endodontia (tratamento de canal) remove os restos pulpares do canal radicular. Em dentes adultos, a destruição do esmalte que recobre a coroa por erosão devido ao uso, ou por cáries dentárias, geralmente estimula uma reação nos odontoblastos, levando-os a retomar ou acelerar a síntese de componentes dentinários. Essa reação protege os odontoblastos, distanciando-os da lesão, e pode ser estimulada por medicamentos locais contendo hidróxido de cálcio.

Esmalte

O esmalte é o componente mais duro do corpo humano, consistindo em cerca de 96% de mineral, cerca de 1% de matéria orgânica e 3% de água. Assim como em outros tecidos mineralizados, o componente inorgânico do esmalte é formado principalmente por cristais de hidroxiapatita. Outros íons como estrôncio, magnésio, chumbo e fluoreto, se existentes durante a síntese do esmalte, podem ser incorporados ou adsorvidos pelos cristais.

Apenas durante o desenvolvimento do dente, o esmalte é produzido por células de origem ectodérmica, os ameloblastos (ver Figura 15.5) (a maioria das outras estruturas dentais deriva do mesoderma ou de células da crista neural). A matriz orgânica do esmalte não é composta por fibrilas colágenas, mas sim por pelo menos duas classes heterogêneas de proteínas denominadas amelogeninas e enamelinas. O papel dessas proteínas na organização do componente mineral do esmalte está sob investigação intensa.

O esmalte consiste em colunas alongadas – prismas do esmalte – que estão unidas entre si pelo esmalte interprismático. Tanto os prismas quanto o esmalte interprismático são formados por cristais de hidroxiapatita; eles diferem apenas na orientação dos cristais. Cada prisma se estende por toda a espessura da camada de esmalte e tem um trajeto sinuoso; o arranjo dos prismas em grupos é muito importante para as propriedades mecânicas do esmalte.

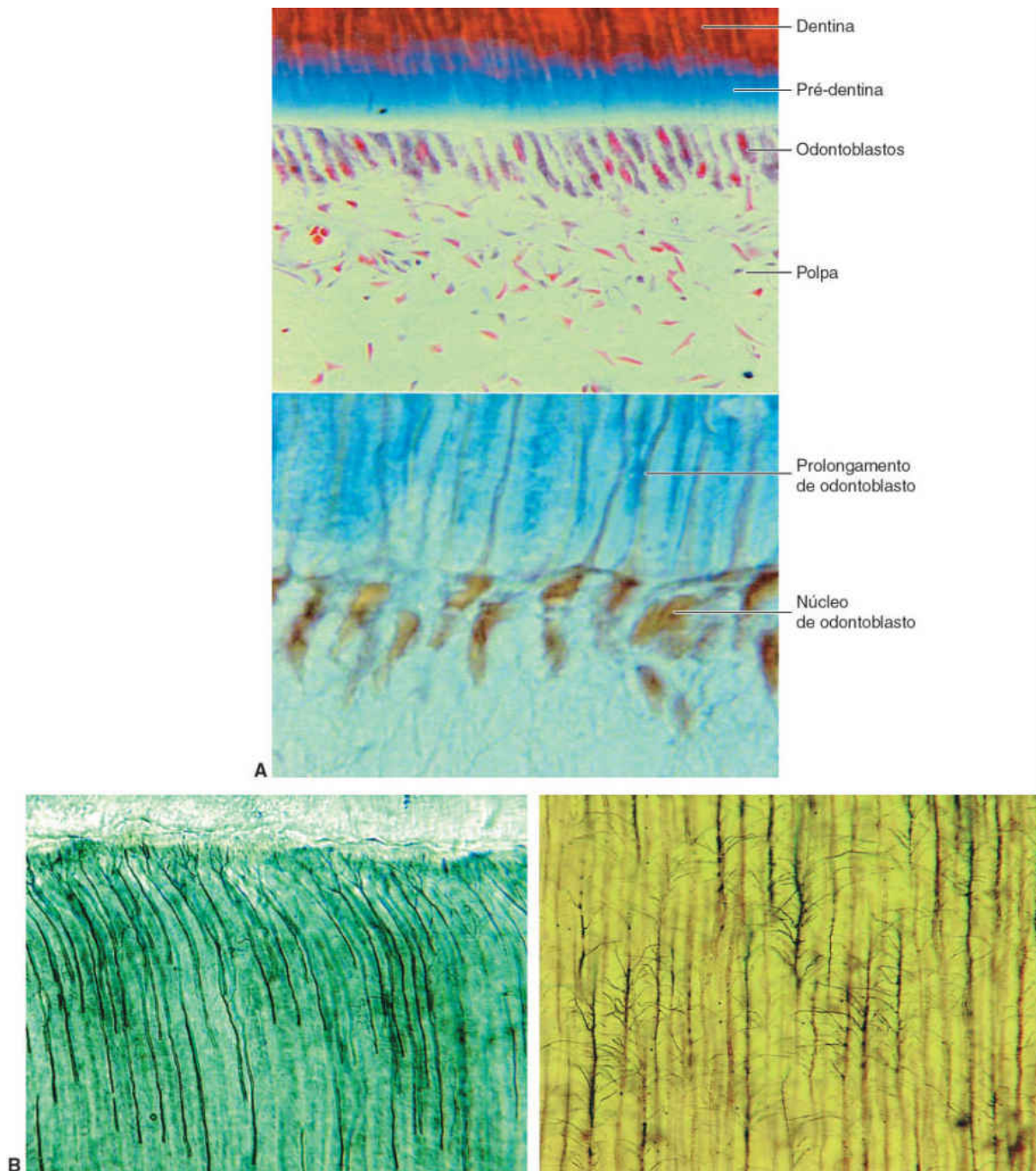



FIGURA 15.6 **A.** Fotomicrografia da polpa dental, na qual os fibroblastos são abundantes. Na *porção superior* estão os odontoblastos, células das quais derivam os prolongamentos que penetram a dentina. A camada de pré-dentina está corada em azul, e a dentina, em vermelho. (Tricrômico de Mallory. Aumentos médio [*acima*] e grande [*abaixo*]). **B.** Fotomicrografia de um corte de dente mostrando os túbulos dentinários, originalmente ocupados pelos prolongamentos dos odontoblastos. *À esquerda*: porção inicial, próxima do esmalte (*acima*). *À*

direita: porção média. Os processos ramificam-se em extensões delicadas (*abaixo*). (Grande aumento. Imagens de M.F. Santos.)

Os ameloblastos (ver Figura 15.5) são células colunares altas que contêm numerosas mitocôndrias na região abaixo do núcleo. Retículo endoplasmático granuloso e um complexo de Golgi bem desenvolvido são observados acima do núcleo. Cada ameloblasto apresenta uma extensão apical, conhecida como processo de Tomes, que tem numerosos grânulos de secreção contendo as proteínas que constituem a matriz do esmalte. Após o término da síntese do esmalte, os ameloblastos formam um epitélio protetor que recobre a coroa até a erupção do dente. Essa função protetora é muito importante na prevenção de vários defeitos do esmalte.

HISTOLOGIA APLICADA

A suscetibilidade dos cristais do esmalte à dissolução em pH ácido é a base da cárie dental. Alguns cristais do esmalte (de fluorapatita, por exemplo) são menos suscetíveis que a hidroxiapatita.

Polpa dental

A polpa dental consiste em tecido conjuntivo frouxo. Seus principais componentes são odontoblastos, fibroblastos e uma matriz que contém fibrilas finas de colágeno e diversos glicosaminoglicanos (ver Figura 15.6).

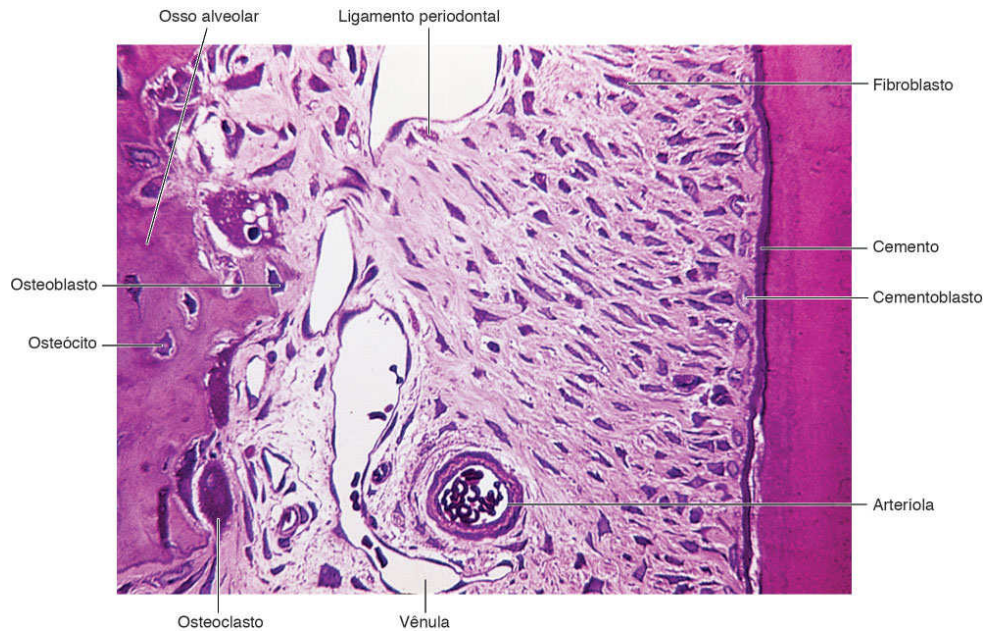



FIGURA 15.7 A fotomicrografia de um corte mostra a inserção do dente no osso alveolar via ligamento periodontal. Os vários osteoclastos observados devem-se ao fato de esse material ser proveniente de um animal jovem, no qual o osso está em constante remodelação durante o processo de erupção do dente. O ligamento é formado e mantido por fibroblastos dispostos de forma orientada. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

A polpa é um tecido altamente vascularizado e inervado. Vasos sanguíneos e fibras nervosas mielinizadas penetram o dente pelo forame apical e ramificam-se. Algumas fibras nervosas perdem suas bainhas de mielina e estendem-se por uma curta distância no interior de túbulos dentinários. As fibras pulpares são sensíveis à dor, única modalidade sensorial reconhecida pelo dente.

Periodonto

O periodonto compreende as estruturas responsáveis por manter o dente nos ossos maxilar e mandibular. Ele consiste em cemento, ligamento periodontal, osso alveolar e gengiva.

Cemento

O cemento recobre a dentina radicular e assemelha-se em composição ao tecido ósseo, embora não contenha vasos sanguíneos e sistemas haversianos (Figura 15.7). É mais espesso na região apical da raiz, onde podem ser encontrados os cementócitos, células com aspecto de osteócitos. Assim como os osteócitos, essas células ficam enclausuradas em lacunas; no entanto, os cementócitos quase não se comunicam entre si através de canalículos, e sua nutrição provém principalmente do ligamento periodontal. Assim como no tecido ósseo, o cemento é lábil e reage às forças às quais é submetido com reabsorção de tecido antigo ou produção de novo tecido. A produção contínua de cemento no ápice compensa o desgaste fisiológico dos dentes e mantém um contato próximo entre as raízes dos dentes e seus alvéolos. Comparado ao osso, o cemento tem atividade metabólica mais baixa porque não é irrigado por vasos sanguíneos. Essa característica torna possível a movimentação dos dentes por meio de aparelhos ortodônticos, sem que haja reabsorção radicular significativa.

Ligamento periodontal

O ligamento periodontal é composto por um tipo especial de tecido conjuntivo cujas fibras, arranjadas em feixes grossos (fibras de Sharpey), penetram o cemento do dente e as paredes ósseas do alvéolo, possibilitando movimentos limitados do dente. As fibras do ligamento são organizadas para suportar pressões exercidas durante a mastigação, o que evita a transmissão direta da pressão para o osso, um processo que poderia ocasionar reabsorção óssea localizada.

O colágeno do ligamento periodontal apresenta características que lembram aquelas de um tecido imaturo; tem elevado índice de renovação e grande quantidade de colágeno solúvel. O espaço entre os feixes de fibras é ocupado por glicosaminoglicanos.

HISTOLOGIA APLICADA

O elevado índice de renovação do colágeno no ligamento periodontal faz com que processos patológicos que afetam a síntese proteica ou de colágeno – deficiência de vitamina C, por exemplo (escorbuto) – causem atrofia do ligamento. Como consequência, os dentes tornam-se móveis em seus alvéolos e, em casos extremos, se perdem. Essa plasticidade relativa do ligamento periodontal é importante porque possibilita a intervenção ortodôntica, que pode produzir alterações extensas na disposição dos dentes na arcada dentária.

Osso alveolar

O osso alveolar está em contato direto com o ligamento periodontal (ver Figura 15.7). Trata-se de um tipo de osso imaturo (osso primário) no qual as fibras colágenas não estão arranjadas no padrão lamelar típico do osso adulto. Muitas das fibras colágenas do ligamento periodontal estão dispostas em feixes que penetram esse osso e o cemento, formando uma espécie de ponte conectora entre essas duas estruturas. O osso mais próximo das raízes dos dentes forma o osso alveolar. Vasos sanguíneos atravessam o osso alveolar e penetram o ligamento periodontal ao longo da raiz, formando os vasos perfurantes. Alguns vasos e nervos dirigem-se ao forame apical da raiz, a fim de penetrar a polpa.

Gengiva

A gengiva é uma membrana mucosa firmemente aderida ao periósteo dos ossos maxilar e mandibular. É composta por epitélio pavimentoso estratificado e lâmina própria contendo numerosas papilas conjuntivas. Uma parte muito especializada desse epitélio, denominada epitélio juncional, está unida ao esmalte do dente por meio de uma cutícula que se assemelha a uma lâmina basal espessa. As células epiteliais estão aderidas a essa cutícula por meio de hemidesmossomos. Entre o esmalte e o epitélio localizado acima do epitélio juncional está o sulco gengival, com profundidade de até 3 mm, circundando a coroa. Durante o exame clínico, a medida dessa profundidade do sulco gengival é muito importante e pode indicar a existência de doença periodontal.

ESÔFAGO

O esôfago é um tubo muscular cuja função é transportar o alimento da boca para o estômago. De modo geral, o esôfago contém as mesmas camadas que o resto do sistema digestório (ver Figura 15.1). A mucosa esofágica é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado (Figura 15.8). Na lâmina própria da região próxima do estômago existem grupos de glândulas, as glândulas esofágicas da cárdia, que secretam muco. Na submucosa também existem grupos de glândulas secretoras de muco, as glândulas esofágicas, cuja secreção facilita o transporte de alimento e protege a mucosa (ver Figura 15.8). Na porção proximal do esôfago, a camada muscular consiste exclusivamente em fibras estriadas esqueléticas (esfíncter superior, importante para a deglutição); na porção média, há uma mistura de musculatura estriada esquelética e lisa; na porção distal, há células musculares

lisas (não se define um esfíncter anatômico, apenas funcional). Somente a porção do esôfago que está na cavidade peritoneal é recoberta por uma membrana serosa. O restante é envolvido por uma camada de tecido conjuntivo, a adventícia, que se mistura com o tecido conjuntivo circundante.

ESTÔMAGO

O estômago é responsável pela digestão parcial dos alimentos e pela secreção de enzimas e hormônios (funções exócrinas e endócrinas). Trata-se de um segmento dilatado do sistema digestório, cuja função principal é transformar o bolo alimentar em uma massa viscosa (quimo) por meio da atividade muscular e química. A digestão química se deve a: continuação da digestão de carboidratos iniciada na boca; adição de um fluido ácido (HCl) ao alimento ingerido; digestão parcial de proteínas (ação da pepsina); digestão parcial de triglicerídios (lipases gástrica e lingual). O estômago também produz fator intrínseco (ver adiante) e hormônios.

No estômago são identificadas quatro regiões: cárdia, fundo, corpo e piloro (ou antro) (Figura 15.9). As regiões do fundo e do corpo apresentam estrutura microscópica idêntica e, portanto, apenas três regiões são consideradas histologicamente. As camadas mucosa e submucosa do estômago não distendido repousam sobre dobras direcionadas longitudinalmente. Quando o estômago está distendido pela ingestão de alimentos, essas dobras se achatam.

Mucosa

A mucosa gástrica é formada por epitélio glandular, cuja unidade secretora é tubular e ramificada e desemboca na superfície, em uma área denominada fosseta gástrica (ver Figura 15.9). Em cada região do estômago, as glândulas apresentam morfologia característica. Todo o epitélio gástrico está em contato com o tecido conjuntivo frouxo (lâmina própria), que contém células musculares lisas e células linfoides. Separando a mucosa da submucosa adjacente, existe uma camada de músculo liso, a muscular da mucosa (ver Figuras 15.9 e 15.10).

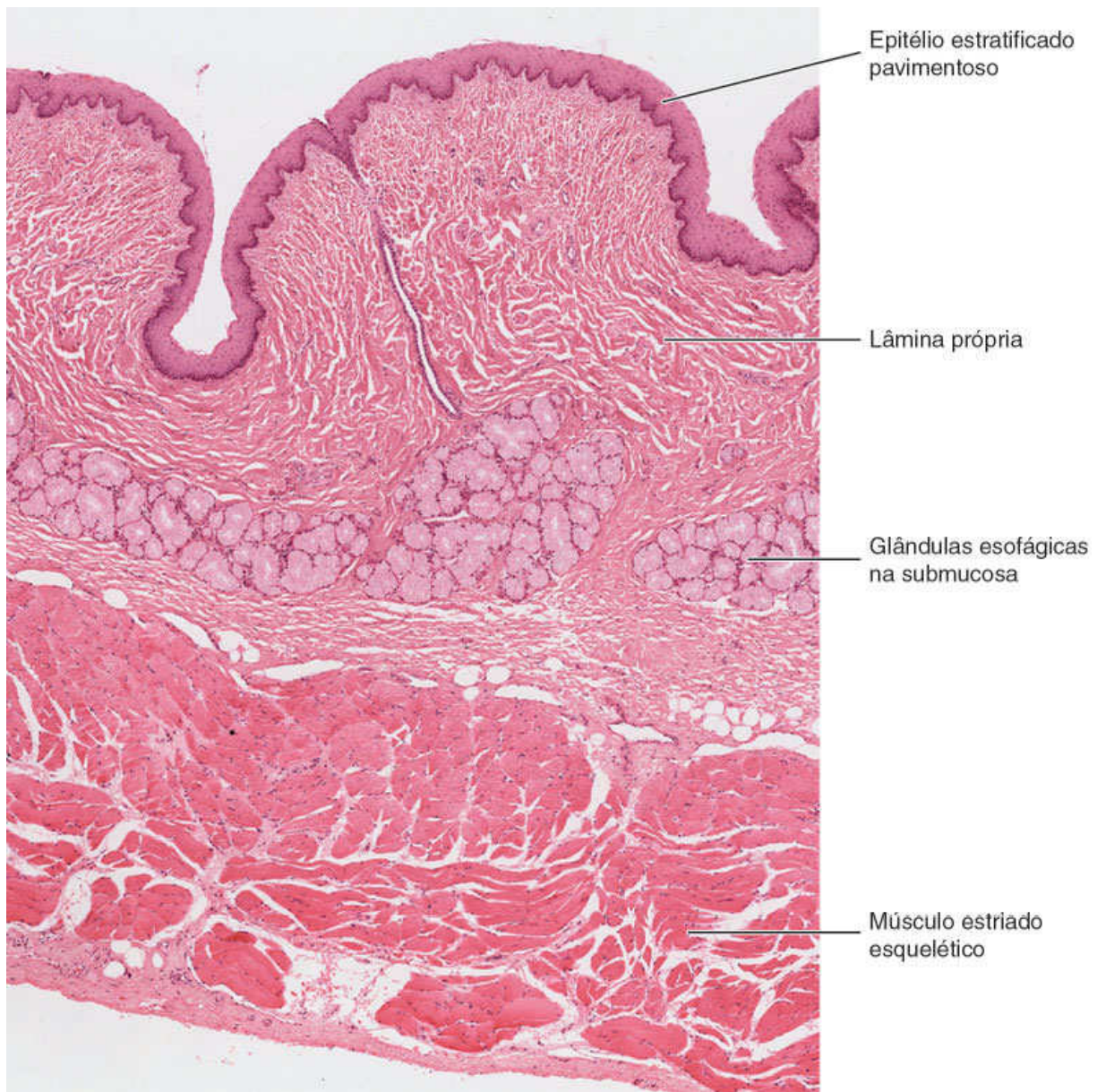



FIGURA 15.8 Fotomicrografia de um corte na região proximal do esôfago. Glândulas mucosas são verificadas na submucosa; observa-se músculo estriado na camada muscular. (HE. Pequeno aumento. Imagem de P. Gama.)

Quando a superfície luminal do estômago é observada ao microscópio em pequeno aumento, numerosas invaginações do

epitélio de revestimento são vistas; são as aberturas das fossetas gástricas.

O epitélio que recobre a superfície do estômago e reveste as fossetas é colunar simples, e todas as células secretam muco alcalino (ver Figuras 15.9 a 15.11), composto por água (95%), glicoproteínas e lipídios. O bicarbonato, também secretado por essas células, forma um gradiente de pH que varia de 1 (porção luminal) a 7 (superfície celular). A parte do muco que está firmemente aderida ao glicocálice das células epiteliais é muito efetiva na proteção, enquanto a parte menos aderida (luminal) é mais solúvel, sendo parcialmente digerida pela pepsina e misturada com o conteúdo luminal. Assim, o muco forma uma espessa camada que protege as células da acidez do estômago.

As junções de oclusão entre as células superficiais e da fosseta também participam da barreira de proteção na mucosa gástrica. Finalmente, a rede de vasos na lâmina própria e na submucosa possibilita a nutrição e a remoção de metabólitos tóxicos das células mucosas superficiais, e dessa maneira funciona como mais um fator de proteção.

Assim como o ácido hidroclorídrico (HCl), a pepsina e as lipases (lingual e gástrica) também devem ser consideradas como fatores endógenos de agressão à mucosa de revestimento do estômago.

► Regiões do estômago

Cárdia

A cárdia é uma banda circular estreita, com cerca de 1,5 a 3,0 cm de largura, na transição entre o esôfago e o estômago (ver Figura 15.9). Sua mucosa contém glândulas tubulares simples ou

ramificadas, denominadas glândulas da cárdia. As porções terminais dessas glândulas são frequentemente enoveladas, com lúmen amplo. Muitas das células secretoras produzem muco e lisozima (uma enzima que destrói a parede de bactérias), mas algumas poucas células parietais produtoras de H^+ e Cl^- (que formarão HCl no lúmen) também podem ser encontradas.

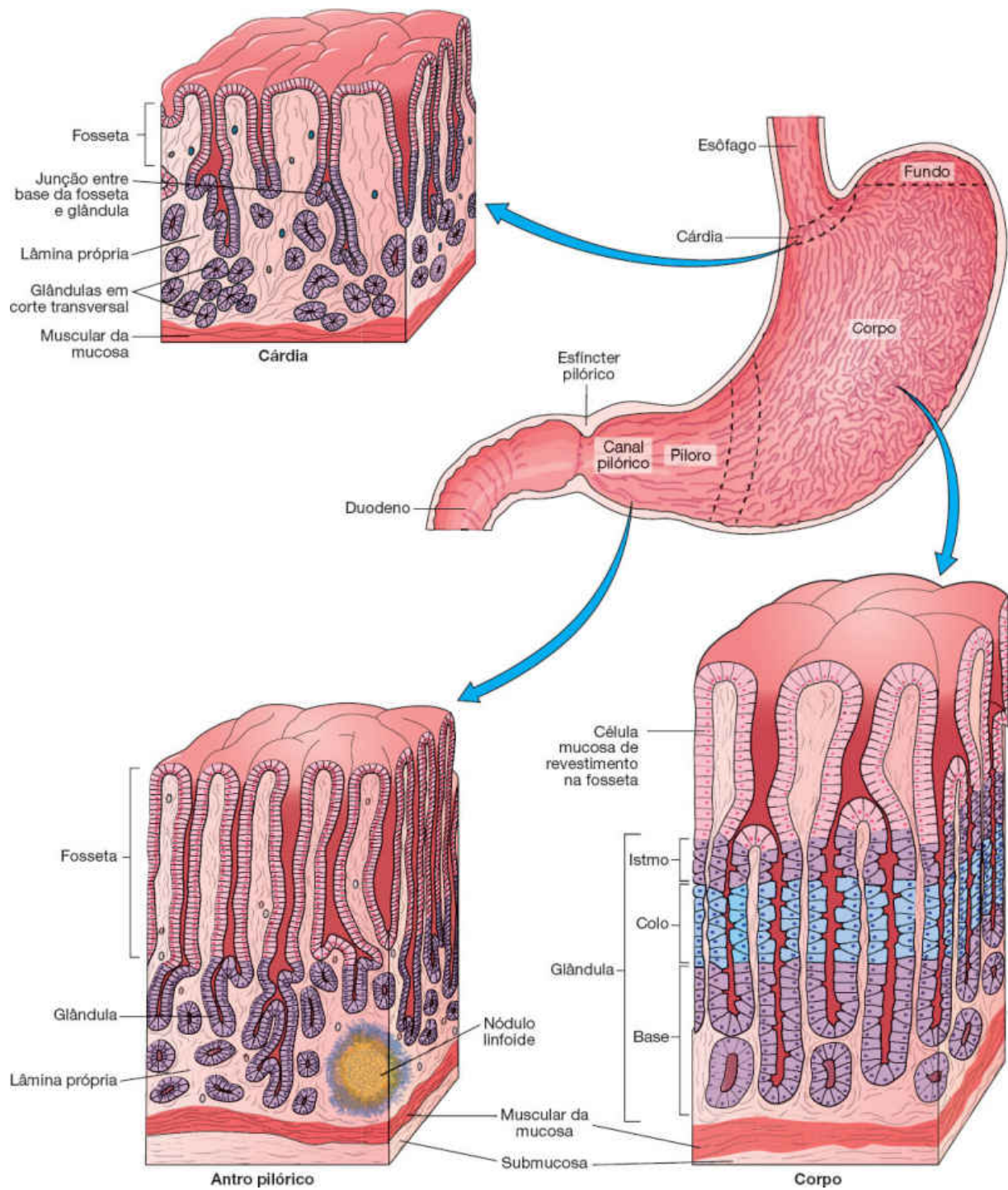



FIGURA 15.9 Regiões do estômago e sua estrutura histológica.

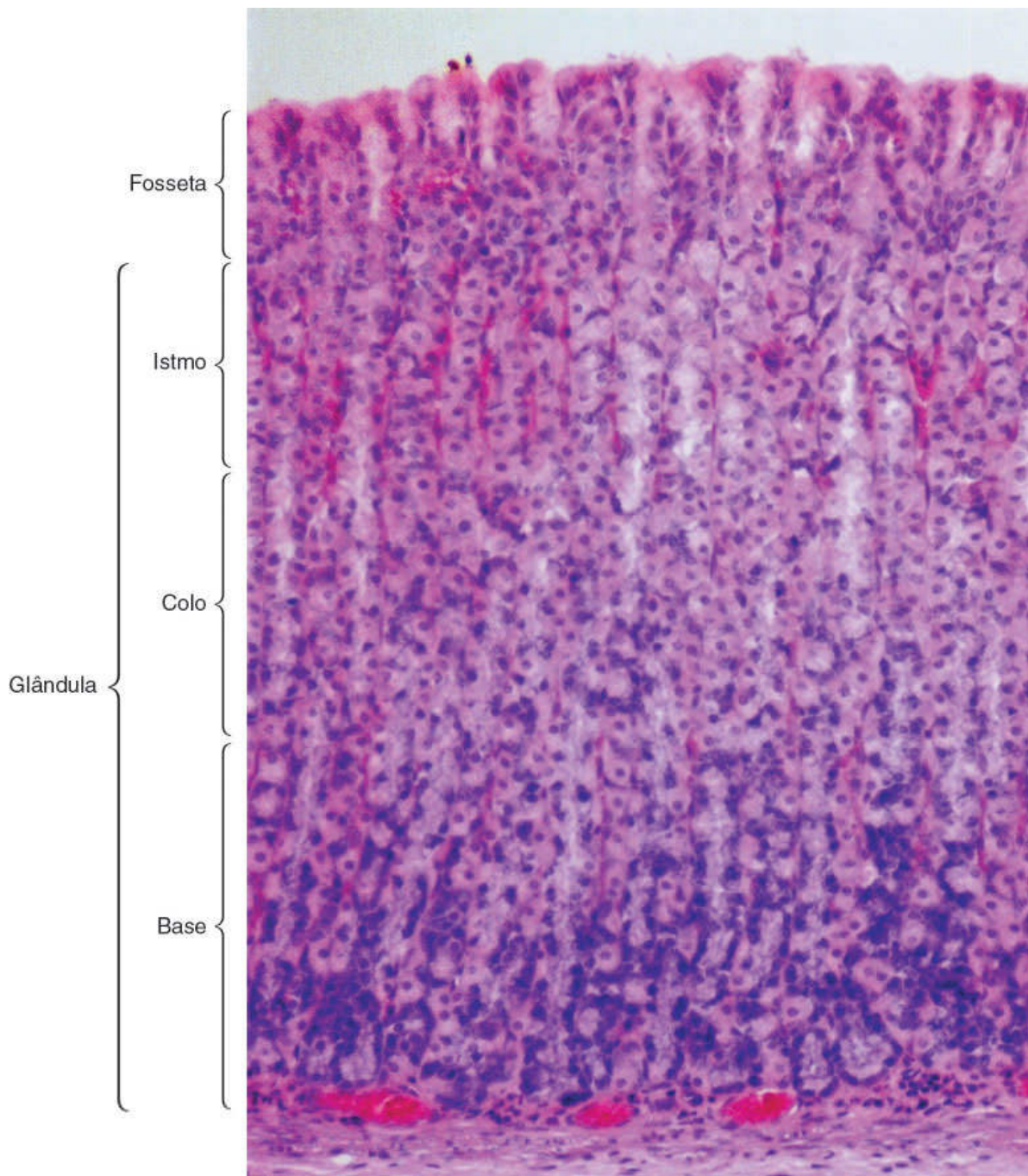



FIGURA 15.10 Fotomicrografia de um corte de estômago mostrando as glândulas gástricas na região do corpo. Observe o epitélio superficial secretor de muco. Células parietais (eosinófilas) predominam nas regiões do istmo e colo da glândula; células zimogênicas (basófilas) predominam na base da glândula. (HE. Pequeno aumento. Imagem de P. Gama.)

Fundo e corpo

A mucosa nas regiões do fundo e do corpo está preenchida por glândulas tubulares, das quais três a sete abrem-se em cada fosseta gástrica. As glândulas contêm três regiões distintas: istmo, colo e base (ver Figura 15.9). A distribuição dos diferentes tipos celulares epiteliais nas glândulas gástricas não é uniforme (ver Figuras 15.9 e 15.10). O istmo tem células mucosas em diferenciação que substituirão as células da fosseta e as superficiais, células-tronco e células parietais (oxínticas). O colo contém células-tronco, mucosas do colo (diferentes das mucosas do istmo e da superfície) e parietais (oxínticas); a base das glândulas contém principalmente células parietais e zimogênicas (principais) (ver Figura 15.10). Células enteroendócrinas estão distribuídas pelo colo e pela base das glândulas.

Células-tronco

Encontradas em pequena quantidade na região do istmo e do colo, as células-tronco são colunares baixas com núcleos ovais próximos da base das células. Essas células apresentam uma elevada taxa de mitoses. Algumas células já comprometidas com a linhagem de células superficiais migram nessa direção (incluindo a fosseta) para repor as células mucosas, que se renovam a cada 4 a 7 dias. Outras células-filhas migram mais profundamente nas glândulas e se diferenciam em células mucosas do colo ou parietais, zimogênicas ou enteroendócrinas. Essas células são repostas muito mais lentamente que as células mucosas superficiais (ver Figura 15.37, mais adiante).

Células mucosas do colo

Essas células são observadas agrupadas ou isoladamente entre as células parietais no colo das glândulas gástricas (ver Figura

15.11). Elas têm formato irregular, com os núcleos na base das células e os grânulos de secreção próximos da superfície apical. O tipo de mucina secretada é diferente daquela proveniente das células epiteliais mucosas da superfície e tem inclusive propriedades antibióticas.

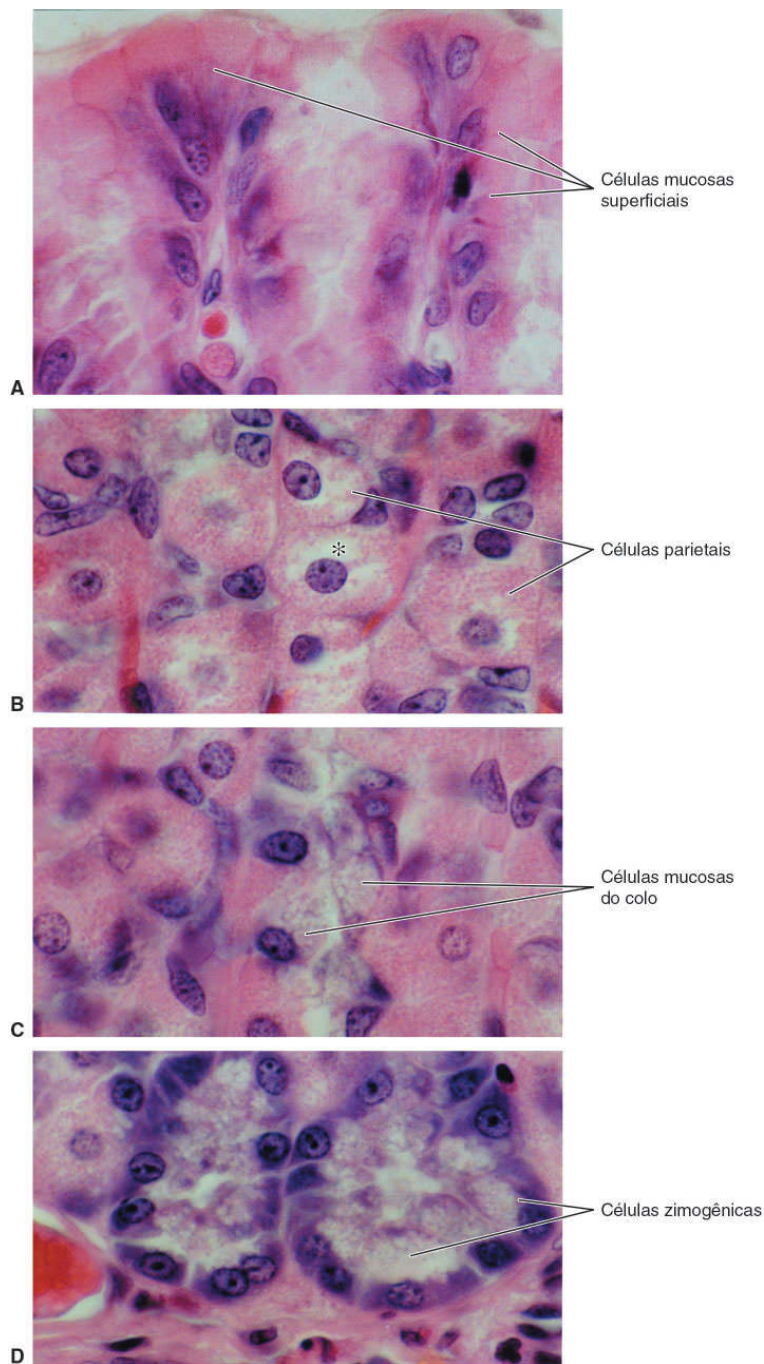



FIGURA 15.11 Fotomicrografias dos diferentes tipos celulares da mucosa gástrica. **A.** Células mucosas superficiais, responsáveis pelo revestimento e pela secreção de muco. **B.** Células parietais, produtoras de HCl. Observe o canalículo aberto (*) e a quantidade de mitocôndrias. **C.** Células mucosas do colo, responsáveis pela produção de muco na porção glandular. Observe como estão entremeadas a células parietais. **D.** Células zimogênicas, produtoras de pepsinogênio. (HE. Grande aumento. Imagens de P. Gama.)

Células parietais (oxínticas)

Células parietais são observadas principalmente no istmo e no colo das glândulas gástricas e são mais escassas na base. São células arredondadas ou piramidais, com um núcleo esférico que ocupa posição central e citoplasma intensamente eosinofílico (ver Figura 15.11). As características mais marcantes observáveis ao microscópio eletrônico em células que estão secretando ativamente são a abundância de mitocôndrias (eosinofílicas) e a invaginação circular profunda da membrana plasmática apical, formando um canalículo intracelular (ver Figuras 15.11 a 15.13). Na célula em repouso, muitas estruturas tubulovesiculares podem ser observadas na região apical logo abaixo da membrana plasmática (*à esquerda*, na Figura 15.13). Nesta fase a célula contém poucos microvilos. Quando estimulada a produzir H^+ e Cl^-, as estruturas tubulovesiculares se fundem com a membrana celular para formar o canalículo e mais microvilos (MV, na Figura 15.12), provendo assim um aumento generoso na superfície da membrana celular (ver Figura 15.13, *à direita*).

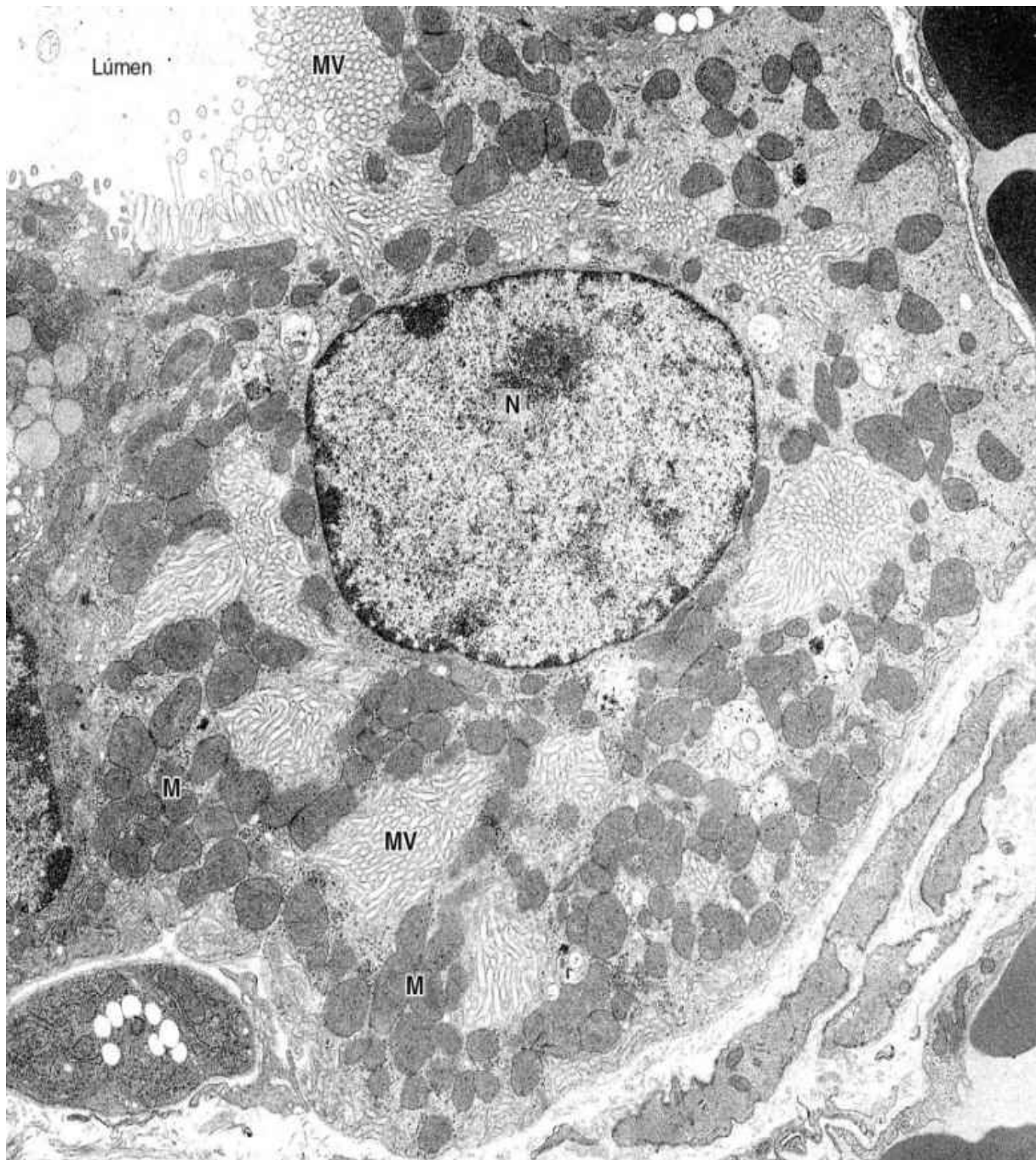



FIGURA 15.12 Micrografia eletrônica de uma célula parietal parcialmente ativada. Observe o núcleo (N), os microvilos (MV) salientando-se no canalículo intracelular e a grande quantidade de mitocôndrias (M). (10.200×. Cortesia de S. Ito.)

PARA SABER MAIS

Células parietais transportam H^+ e Cl^-, que no ambiente luminal compõem o ácido clorídrico, 0,16 mol/ℓ, e produzem também cloreto de potássio, 0,07 mol/ℓ, traços de outros eletrólitos e fator gástrico intrínseco (ver adiante). O íon H^+ origina-se da dissociação do H_2CO_3 (ácido carbônico) produzido pela ação da enzima anidrase carbônica, uma enzima abundante nas células parietais. Uma vez produzido, o H_2CO_3 se dissocia no citoplasma, formando H^+ e HCO_3^- (Figura 15.14). A célula ativa também secreta KCl para o canalículo, que se dissocia em K^+ e Cl^-; e o K^+ é trocado por H^+ pela ação da bomba H^+/K^+ ATPase, enquanto o Cl^- forma HCl. A existência de mitocôndrias abundantes nas células parietais indica que seus processos metabólicos, particularmente o bombeamento de H^+/K^+, consomem muita energia.

A atividade secretora de células parietais é estimulada por vários mecanismos, como o estímulo parassimpático (terminações nervosas colinérgicas), histamina e um polipeptídio denominado gastrina. Gastrina e histamina são potentes estimulantes da produção de ácido clorídrico, sendo ambos secretados pela mucosa gástrica. A gastrina também apresenta um efeito trófico na mucosa gástrica, estimulando o seu crescimento.

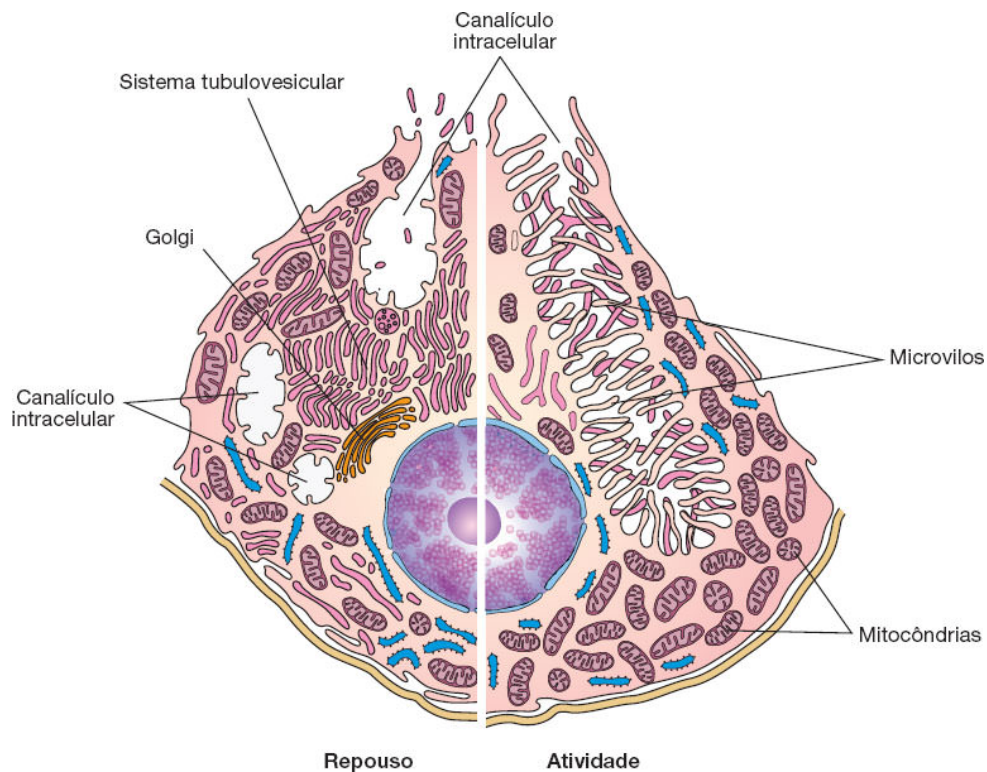



FIGURA 15.13 O diagrama composto de uma célula parietal mostra as diferenças estruturais existentes entre uma célula em repouso (*esquerda*) e uma célula ativa (*direita*). Note que as estruturas tubulovesiculares no citoplasma da célula em repouso se fundem para formar os microvilos que preenchem o canalículo intracelular. (Adaptada de Ito e Schofield, 1974.)

Células zimogênicas (principais)

Células zimogênicas predominam na região basal das glândulas gástricas (ver Figuras 15.10 e 15.11) e apresentam todas as características de células que sintetizam e exportam proteínas. Sua basofilia deve-se ao retículo endoplasmático granuloso abundante. Os grânulos em seu citoplasma contêm uma proenzima, o pepsinogênio. O pepsinogênio é rapidamente convertido na enzima proteolítica pepsina após ser secretado no ambiente ácido do estômago. Há sete pepsinas diferentes no suco gástrico humano, e

todas ativas em pH menor que 5. Em humanos, as células zimogênicas também produzem a enzima lipase.

HISTOLOGIA APLICADA

Em casos de gastrite atrófica, tanto células parietais quanto zimogênicas são muito menos numerosas, e o suco gástrico apresenta pouca ou nenhuma atividade de ácido ou pepsina. Em humanos, células parietais são produtoras do fator intrínseco, uma glicoproteína que se liga avidamente à vitamina B_{12}. Em outras espécies, no entanto, o fator intrínseco pode ser produzido por outras células.

O complexo de vitamina B_{12} e fator intrínseco é absorvido por pinocitose pelas células do íleo – o que explica por que a perda do fator intrínseco pode levar à deficiência de vitamina B_{12}. Essa condição resulta em um distúrbio no mecanismo de formação de hemácias conhecido como anemia perniciosa, geralmente causada por gastrite atrófica. Em certa porcentagem dos casos, a anemia perniciosa parece ser uma doença autoimune porque anticorpos contra proteínas da célula parietal são frequentemente detectados no sangue de portadores dessa doença.

Células enteroendócrinas

Células enteroendócrinas são encontradas principalmente próximas da base das glândulas gástricas (Figura 15.15). Diversos hormônios são secretados ao longo do sistema digestório (Tabela 15.1). Na região do corpo do estômago, a 5-hidroxitriptamina (serotonina) e a ghrelina são os principais produtos de secreção.

No antro, a gastrina (células G) constitui o principal hormônio secretado e é essencial para diversas funções gástricas.

► Piloro (antro pilórico)

O piloro (do grego, porteiro) contém fossetas gástricas profundas, nas quais as glândulas pilóricas tubulosas simples ou ramificadas se abrem. Comparada à região da cárdia, a região pilórica apresenta fossetas mais longas e glândulas mais curtas (Figura 15.16). Essas glândulas secretam muco, assim como quantidades apreciáveis da enzima lisozima. A região pilórica contém muitas células G, intercaladas com células mucosas. Estímulo parassimpático, presença de aminoácidos e aminas no lúmen, bem como distensão da parede do estômago, estimulam diretamente a atividade das células G, que liberam gastrina, a qual, por sua vez, ativa a produção de ácido pelas células parietais.

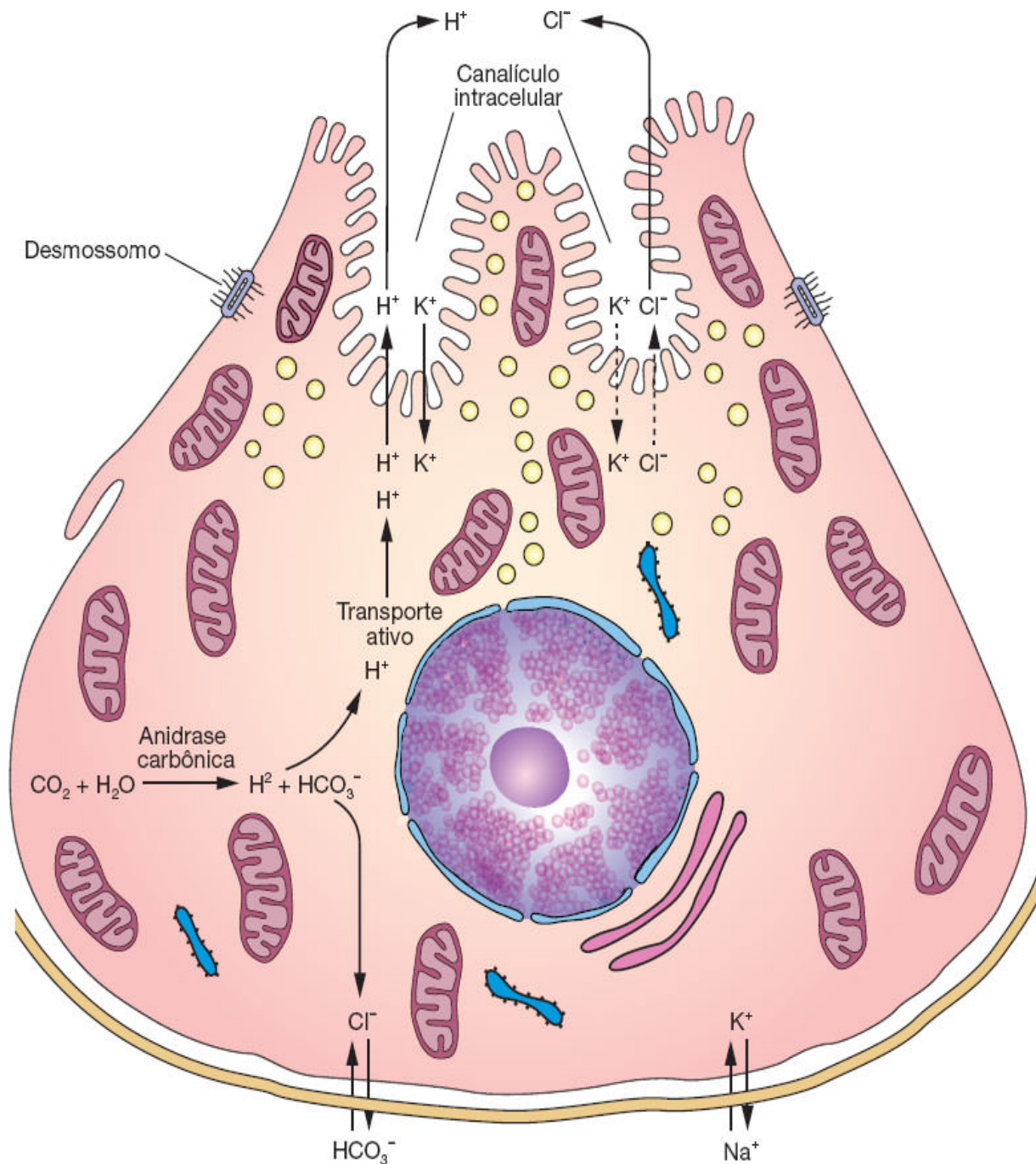



FIGURA 15.14 O diagrama da célula parietal mostra os principais passos na síntese do ácido clorídrico. Sob a ação da enzima anidrase carbônica, CO_2 e água produzem o ácido carbônico (H_2CO_3). Esse ácido dissocia-se em um íon bicarbonato (HCO_3^-) e um próton H^+, o qual é bombeado para o lúmen do estômago em troca de um potássio (K^+), por meio de uma ATPase H^+/K^+ (bomba gástrica). A célula ativada transporta KCl passivamente; o K^+ é trocado pelo H^+,

enquanto o Cl^- é importante para a formação do HCl. A elevada concentração intracelular de K^+ é mantida pela bomba de Na^+/K^+ localizada na membrana basal. O íon bicarbonato é trocado pelo Cl^- na membrana basal e retorna ao sangue, sendo responsável por uma elevação detectável no pH sanguíneo durante a digestão. Esse íon é utilizado pelas células mucosas superficiais para síntese do muco protetor da parede do estômago.

► Outras camadas do estômago

A submucosa é composta por tecido conjuntivo moderadamente denso que contém vasos sanguíneos e linfáticos; além das células em geral encontradas no tecido conjuntivo, está infiltrada por células linfoides e macrófagos. As camadas musculares são compostas por fibras musculares lisas orientadas em três direções principais. A camada externa é longitudinal, a média é circular e a interna é oblíqua. No piloro, a camada média encontra-se muito mais espessa para formar o esfíncter pilórico. O estômago é revestido por uma membrana serosa delgada.

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado é o sítio terminal de digestão dos alimentos, absorção de nutrientes e secreção endócrina.

Os processos de digestão são completados no intestino delgado, no qual os nutrientes (produtos da digestão) são absorvidos pelas células epiteliais de revestimento. O intestino delgado é relativamente longo – aproximadamente 5 m – e consiste em três segmentos: duodeno, jejuno e íleo (ver Figura 15.31, mais adiante), os quais apresentam muitas características em comum

que serão discutidas em conjunto. O comprimento do órgão é um dos fatores importantes para o aumento de superfície de contato com o bolo alimentar, como será discutido a seguir.

► Camada mucosa

A parede do intestino delgado apresenta várias estruturas que ampliam sua superfície, aumentando assim a área disponível para absorção de nutrientes. Quando observado a olho nu, o revestimento do intestino delgado apresenta uma série de pregas permanentes, *plicae circularis*, em forma semilunar, circular ou espiral, que consistem em dobras da mucosa e da submucosa. Essas pregas são mais desenvolvidas no jejuno e, embora sejam frequentemente observadas no duodeno e no íleo, não são características desses órgãos. Na camada mucosa, as vilosidades intestinais ou vilos são projeções alongadas formadas pelo epitélio e pela lâmina própria, com cerca de 0,5 a 1,5 mm de comprimento (Figuras 15.17 e 15.18). No duodeno têm forma de folhas, gradualmente assumindo forma de dedos, à medida que se aproximam do íleo (ver Figuras 15.17 e 15.31).

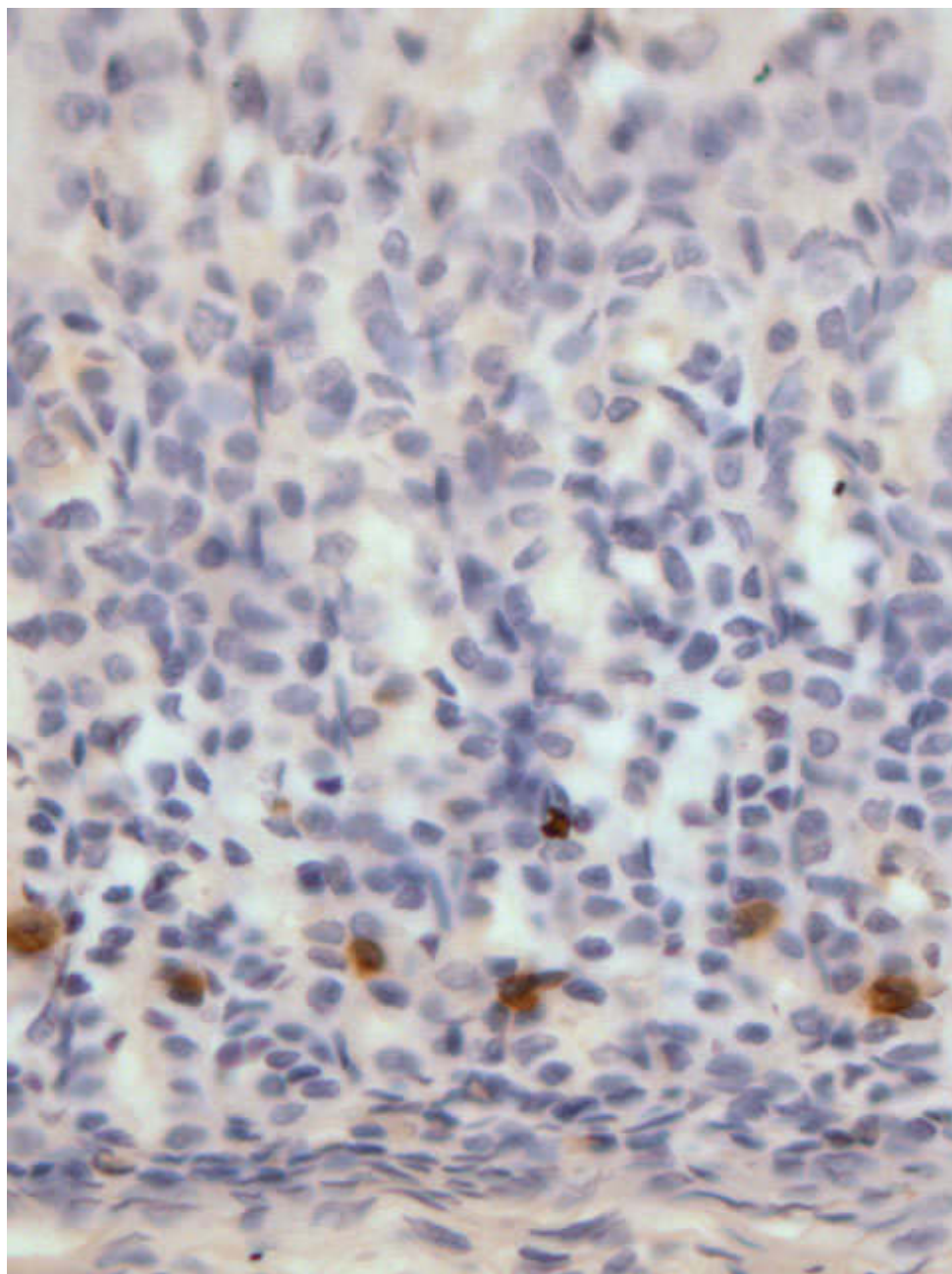



FIGURA 15.15 Fotomicrografia de um corte da mucosa gástrica submetido à imuno-histoquímica para localização de células X/A *like* produtoras de ghrelina. (Médio aumento. Imagem de N.M. Bittar-Rodrigues e P. Gama.)

Tabela 15.1

Principais células enteroendócrinas do sistema digestório.

Tipo celular e localização	Hormônio produzido	Efeito principal
G – estômago (piloro)	Gastrina	Estimula a secreção gástrica ácida
S – intestino delgado	Secretina	Secreção pancreática rica em bicarbonato (alcalina) e em água
K – intestino delgado	Polipeptídio inibidor gástrico (GIP)	Inibe a secreção de HCl pelo estômago; estimula a secreção de insulina
L – intestino delgado	Glicentina (similar ao glucagon – GLP1)	Inibe a secreção de HCl pelo estômago; estimula a secreção de insulina
I – intestino delgado	Colecistoquinina (CCK)	Secreção de enzimas pancreáticas Contração da vesícula biliar
D – estômago (piloro), duodeno	Somatostatina	Inibição localizada de outras células enteroendócrinas e da proliferação celular gástrica
Mo – intestino delgado	Motilina	Aumenta a motilidade intestinal
EC – trato digestivo	Serotonina, substância P	Aumenta a motilidade intestinal
D1 – trato digestivo	Polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)	Eliminação de água e íons Aumenta a motilidade intestinal
X/A *like* – preferencialmente no estômago	Ghrelina (*Gh-relin*)	Estimula a liberação do hormônio do crescimento; aumenta o apetite e a ingestão alimentar (hormônio orexigênico)

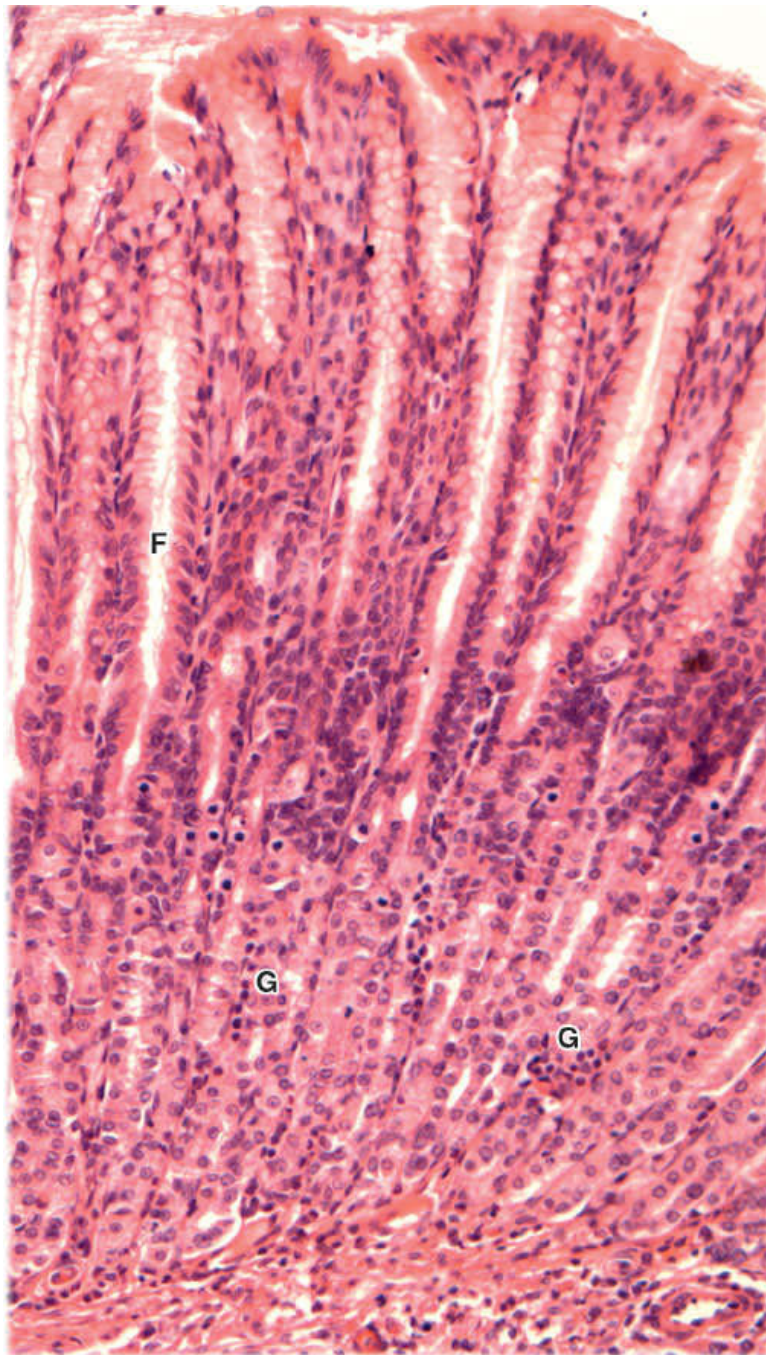



FIGURA 15.16 Fotomicrografia de um corte da região do antro pilórico do estômago. Observe as fossetas gástricas profundas (F) com glândulas curtas (G). (HE. Pequeno aumento. Imagem de P. Gama.)

O epitélio de revestimento dos vilos é do tipo cilíndrico simples. É formado principalmente por células absortivas (enterócitos) e células caliciformes (ver Figuras 15.17, 15.19 e 15.20) e se continua com o epitélio das criptas, que por sua vez contêm algumas células absortivas, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth e células-tronco (ver Figuras 15.17 e 15.21). A cripta tem formato tubular e representa o compartimento proliferativo do intestino (ver Figura 15.21).

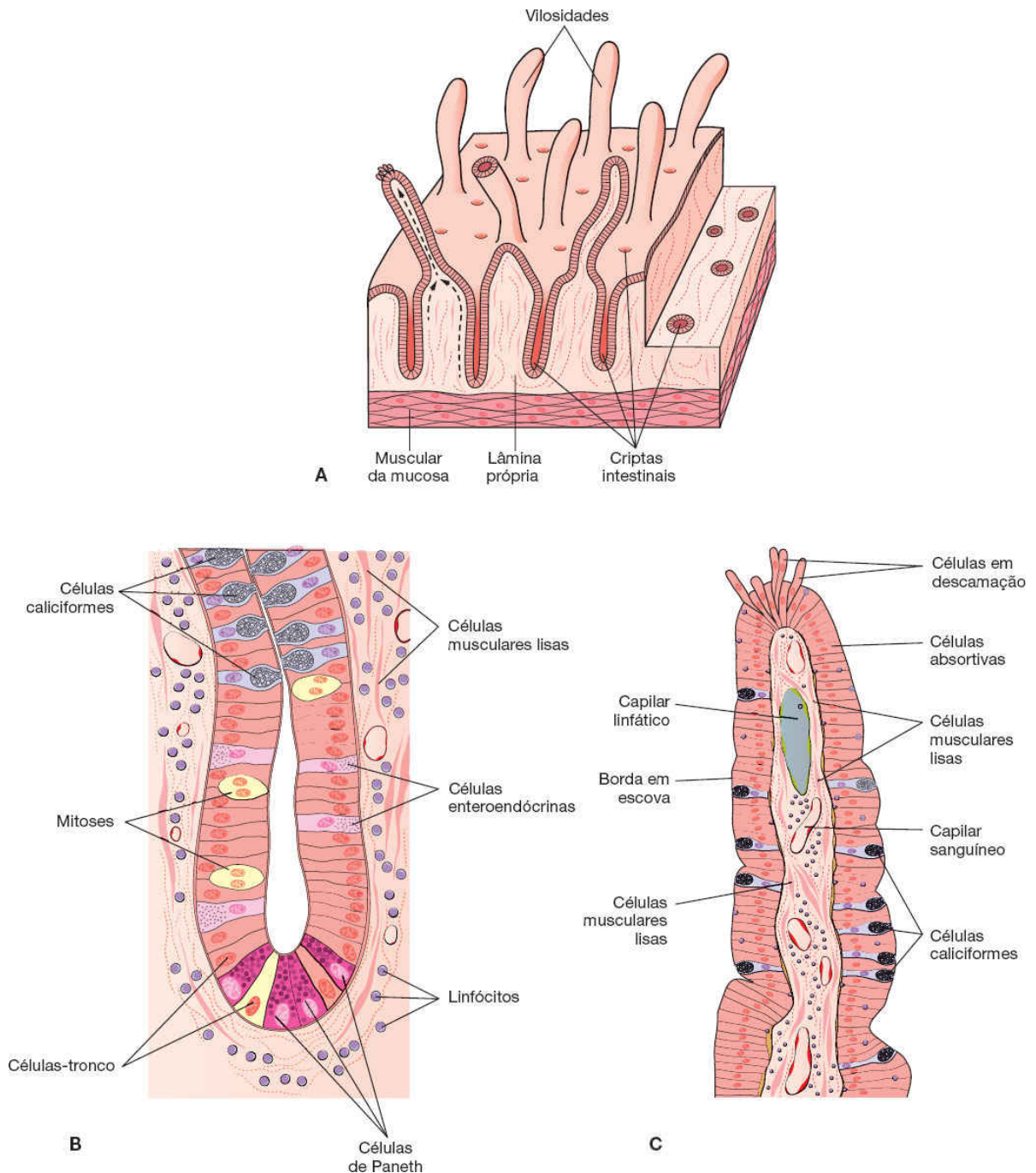



FIGURA 15.17 Diagramas que ilustram a estrutura do intestino delgado. **A.** O intestino delgado em aumento pequeno. Devido à atividade mitótica constante das células localizadas nas criptas e migração dessas células em direção à superfície, o epitélio intestinal é constantemente renovado. Observe as criptas intestinais. **B.** As criptas intestinais são revestidas por epitélio intestinal e células caliciformes (*porção superior*). Na *porção inferior*, células epiteliais imaturas são frequentemente observadas em mitose; observe também as células de Paneth e

células enteroendócrinas. À medida que células imaturas migram, elas se diferenciam. Proliferação e diferenciação celular ocorrem simultaneamente nas criptas. **C.** O diagrama da vilosidade mostra o revestimento epitelial colunar com sua borda em escova, um número moderado de células caliciformes e de linfócitos intraepiteliais (não representados). Capilares sanguíneos, um capilar linfático, células musculares lisas e linfócitos podem ser observados na lâmina própria. Células estão sendo descamadas na superfície do vilo. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

Vilosidade
Criptas
Túnicas
musculares

FIGURA 15.18 Fotomicrografia da parede do intestino delgado. Observe as vilosidades e criptas na mucosa. A submucosa não é visível neste corte. Note as túnicas musculares bem desenvolvidas. (HE. Médio aumento. Imagem de P. Gama.)

Células absortivas são células colunares altas, cada uma com um núcleo oval em sua porção basal. No ápice de cada célula, a membrana plasmática se projeta para o lúmen (microvilosidade), criando a borda em escova (ver Figura 15.19), que pode ser observada ao microscópio de luz. Quando observada ao microscópio eletrônico, a borda em escova é vista como um conjunto de microvilosidades densamente agrupadas (ver Figuras 15.19 e 15.20). Cada microvilosidade mede aproximadamente 1 μm em altura por 0,1 μm de diâmetro. A membrana celular envolve um eixo de microfilamentos de actina associados a fimbrina e vilina (proteínas do citoesqueleto) (ver Figuras 15.20 e 15.22). Estima-se que cada célula absortiva tenha em média três mil microvilosidades e que 1 mm^2 de mucosa contenha cerca de 200 milhões dessas estruturas.

PARA SABER MAIS

A função mais importante das células absortivas é internalizar as moléculas nutrientes produzidas durante a digestão. Enzimas como as dissacaridases e dipeptidases são produzidas pelas células absortivas e podem fazer parte da membrana plasmática (glicocálice) nas microvilosidades. Essas enzimas hidrolisam os dissacarídios e dipeptídios em monossacarídios e aminoácidos, que são absorvidos por meio

de transporte ativo. A digestão lipídica ocorre principalmente como resultado da ação conjunta da lipase pancreática e da bile. Em humanos, grande parte da absorção lipídica ocorre no duodeno e no jejuno proximal. As Figuras 15.23 e 15.24 ilustram esse processo de absorção.

HISTOLOGIA APLICADA

Deficiências de dissacaridases têm sido descritas em doenças humanas caracterizadas por distúrbios digestivos. Algumas dessas deficiências enzimáticas parecem ter origem genética. A absorção de nutrientes também se encontra muito prejudicada em doenças marcadas pela atrofia da mucosa intestinal, causadas por infecções ou deficiências nutricionais, gerando a síndrome da má absorção.

Pregas, vilosidades e microvilosidades aumentam muito a superfície de revestimento intestinal. Calcula-se que as pregas aumentem a superfície intestinal em cerca de 3 vezes, as vilosidades, em 10 vezes e as microvilosidades, em cerca de 20 vezes. Em conjunto, esses processos são responsáveis por um aumento de aproximadamente 600 vezes na superfície intestinal, resultando em uma área aproximada de 200 m^2.

Células caliciformes estão distribuídas entre as células absortivas (ver Figuras 15.17 e 15.19). Elas são menos abundantes no duodeno e aumentam em número em direção ao íleo (ver Figura 15.31). Essas células produzem glicoproteínas ácidas do tipo mucina que são hidratadas e formam ligações cruzadas entre si

para originar o muco, cuja função principal é proteger e lubrificar o revestimento do intestino.

Células de Paneth, localizadas na porção basal das criptas intestinais, são células exócrinas com grandes grânulos de secreção eosinofílicos em seu citoplasma apical. Esses grânulos contêm lisozima e defensina, enzimas que podem permeabilizar e digerir a parede de bactérias (ver Figuras 15.17, 15.21 e 15.25). Em virtude de sua atividade antibacteriana, a lisozima também exerce controle sobre a microbiota intestinal.

Células-tronco estão localizadas no terço basal da cripta, entre as células de Paneth (ver Figura 15.37).

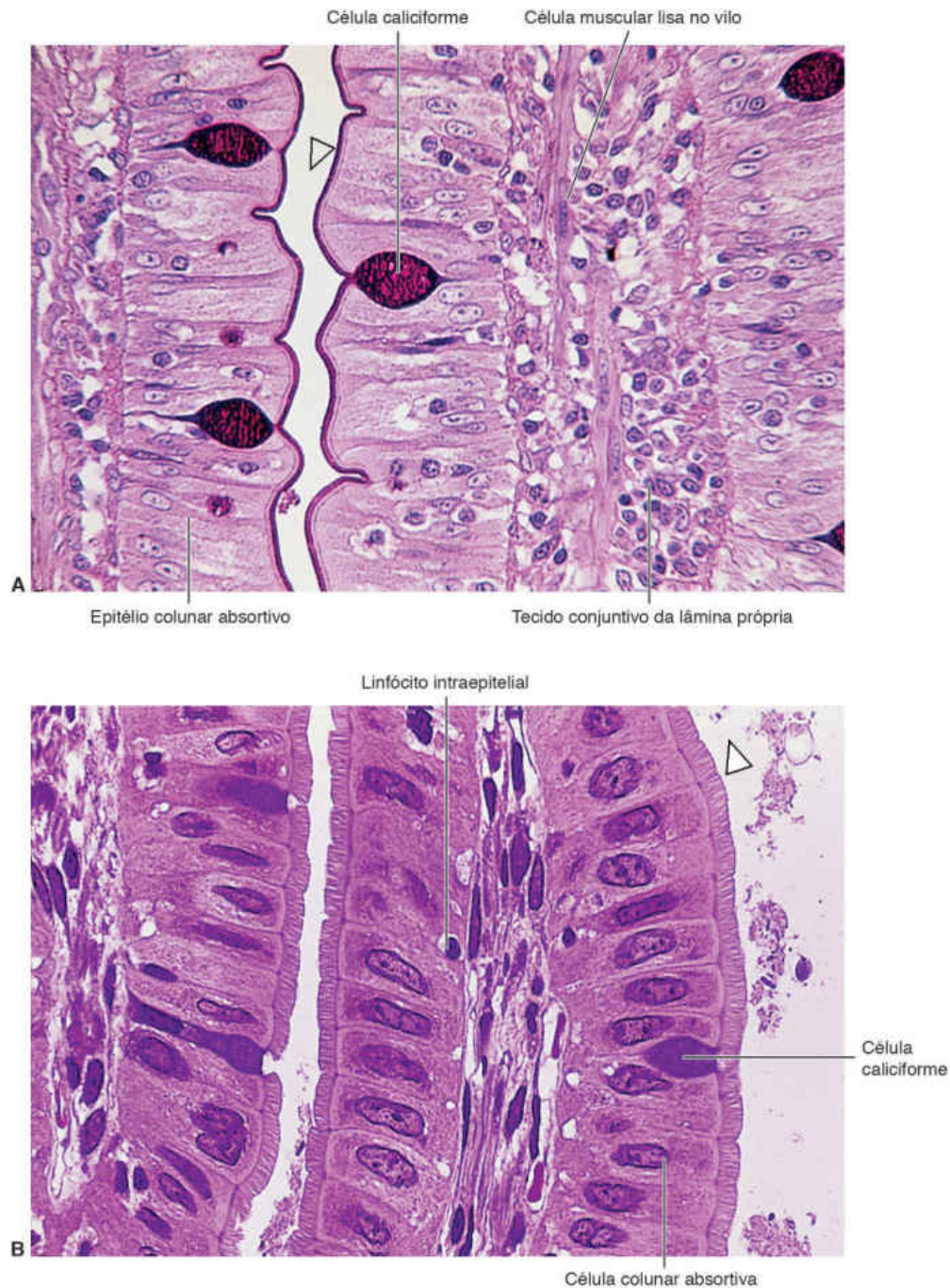



FIGURA 15.19 Fotomicrografia do epitélio de revestimento do intestino delgado. **A.** Células epiteliais colunares absortivas com borda em escova (*ponta de seta*), intercaladas com células caliciformes secretoras de muco. (Coloração pelo ácido periódico-Schiff (PAS) e hematoxilina, que evidencia as glicoproteínas existentes no muco e na borda em escova. Médio aumento.) **B.** Numerosas células absortivas com suas bordas em escova (*ponta de seta*) e os limites intercelulares claramente visíveis. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

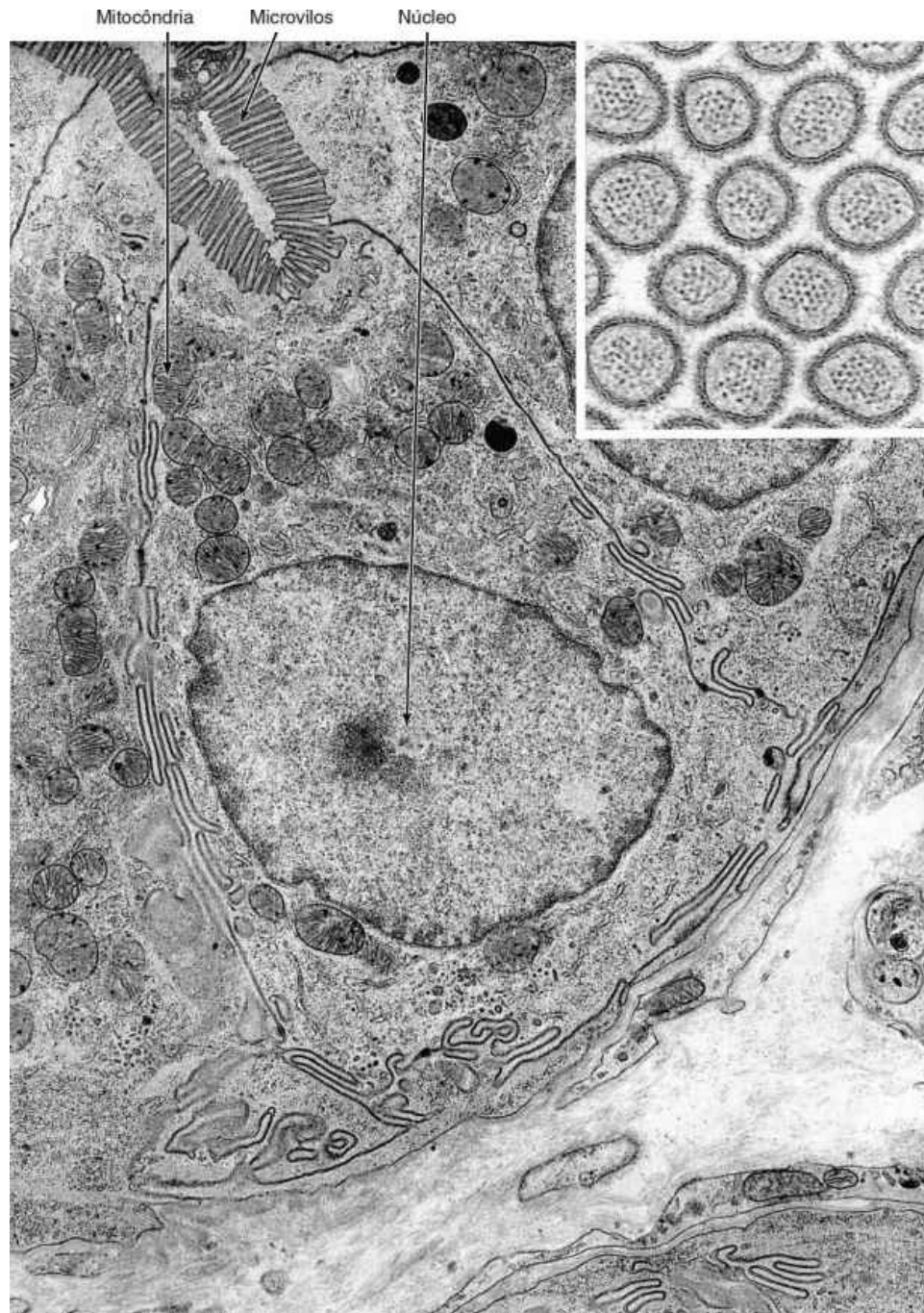



FIGURA 15.20 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial absortiva do intestino delgado. Observe o acúmulo de mitocôndrias em seu polo apical. A superfície luminal está coberta de microvilosidades (mostradas em corte transversal no detalhe). *No detalhe*, observa-se que os microfilamentos de actina, cortados transversalmente, constituem a principal característica estrutural no centro do microvilo. (6.300×. Cortesia de K.R. Porter.)

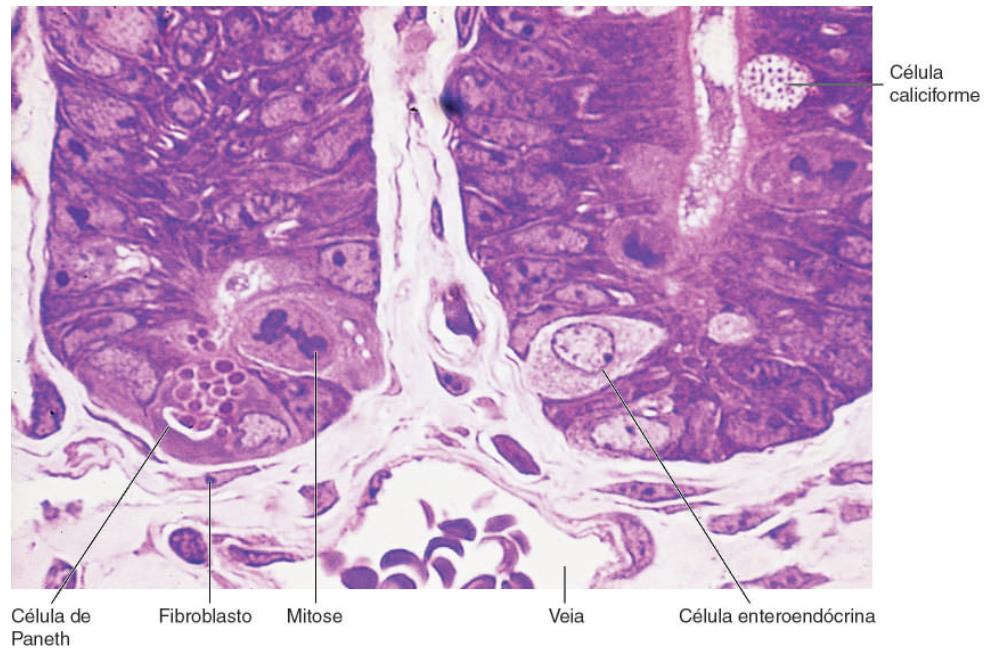



FIGURA 15.21 Fotomicrografia da porção basal de duas criptas do intestino delgado. Observe célula enteroendócrina, célula de Paneth, célula caliciforme e uma célula em mitose. (Corte semifino. Grande aumento.)

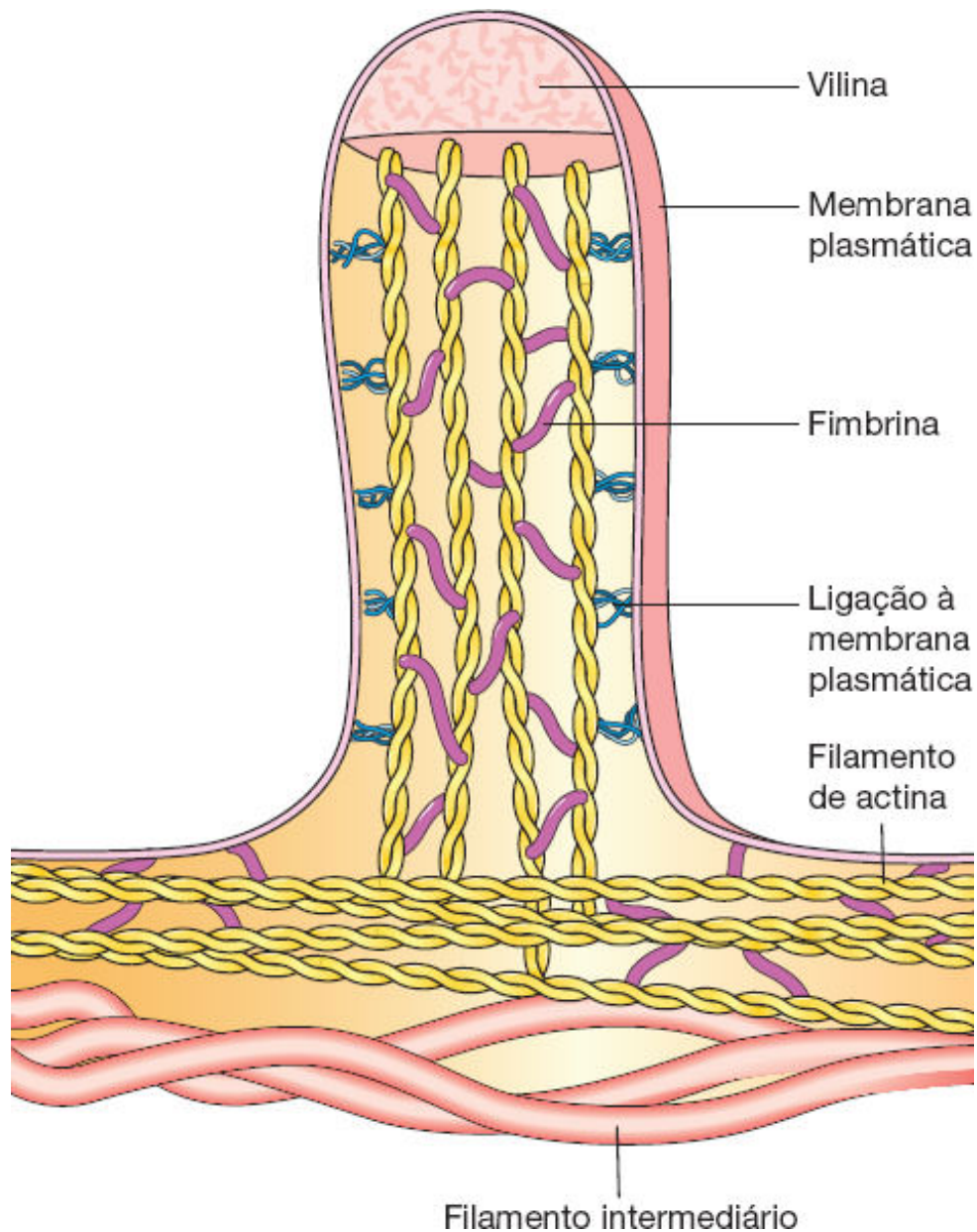



FIGURA 15.22 Estrutura de um microvilo. Um citoesqueleto de microfilamentos de actina associados a outras proteínas mantém a forma do microvilo. Os microfilamentos de actina são contínuos com os microfilamentos da trama terminal, que também contém filamentos intermediários. Perceba que, nesta localização, os microfilamentos de actina exercem função estrutural e não estão relacionados com o movimento, como geralmente acontece. Para exercer essa função de suporte, a actina está associada a proteínas que unem os filamentos entre si e à membrana celular.

PARA SABER MAIS

Sabe-se que as células de Paneth ajudam a criar um nicho para as células-tronco. Essas células podem ser identificadas por um marcador específico Lgr5 (leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor) e dão origem a todos os tipos celulares existentes na cripta e na vilosidade intestinal. Quando cultivadas in vitro, as células-tronco formam pequenos organoides e os chamados mini-intestinos. Além da população Lgr5+, existe também um segundo pool que consiste em células-tronco quiescentes localizadas pouco acima da base da cripta (positivas para o marcador Bmi1).

Células M (*microfold*) são células epiteliais especializadas que recobrem folículos linfoides das placas de Peyer, localizadas no íleo. Essas células são caracterizadas por numerosas invaginações basais que contêm muitos linfócitos e células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos. Células M podem captar antígenos por endocitose e transportá-los para os macrófagos e células linfoides subjacentes, as quais migram então para outros compartimentos do sistema linfoide (nódulos), onde respostas imunológicas contra esses antígenos são iniciadas. Células M representam, portanto, um elo importante na defesa imunológica intestinal (Figuras 15.26 a 15.28). A lâmina basal sob as células M é descontínua, facilitando o trânsito de células entre o tecido conjuntivo e as células M (ver Figuras 15.26 e 15.27).

A extensa superfície mucosa do sistema digestório está exposta a muitos microrganismos potencialmente invasivos. Imunoglobulinas da classe IgA (discutida anteriormente),

encontradas nas secreções, são sintetizadas por plasmócitos e formam a primeira linha de defesa. Outro mecanismo protetor é formado pelas junções intercelulares oclusivas que fazem da camada de células epiteliais uma barreira para a penetração de microrganismos. Além disso, e, provavelmente, servindo como a principal barreira protetora, o sistema digestório também contém macrófagos e grande quantidade de linfócitos (ver Figura 15.28), localizados tanto na mucosa quanto na submucosa. Juntas, essas células formam o tecido linfoide associado ao sistema digestório (GALT, do inglês *gastrointestinal-associated lymphoid tissue*).

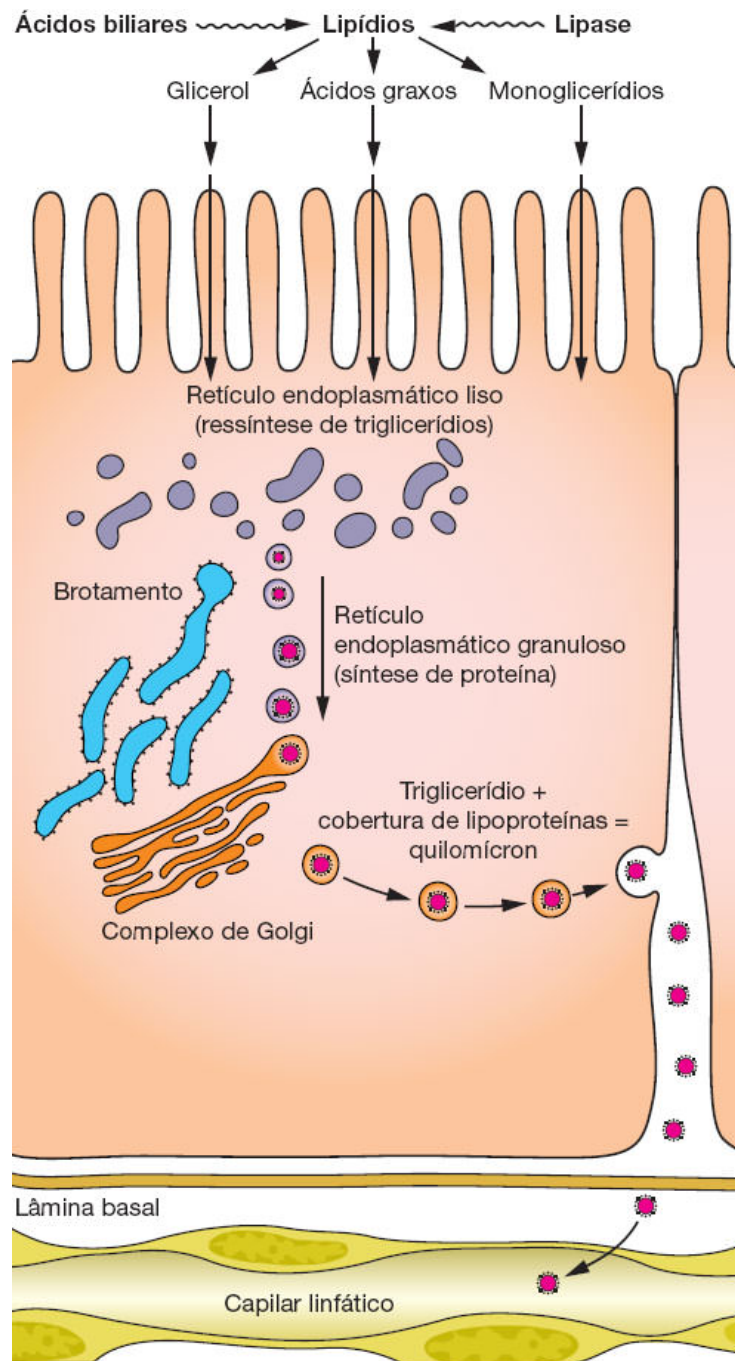



FIGURA 15.23 Absorção lipídica no intestino delgado. A enzima lipase promove a hidrólise de lipídios em monoglicerídios e ácidos graxos no lúmen intestinal. Esses compostos estão estabilizados em uma emulsão pela ação dos ácidos biliares. Os produtos da hidrólise cruzam a membrana das microvilosidades passivamente ou com auxílio de proteínas transportadoras (dependendo do tamanho da molécula) e são coletados nas cisternas do retículo endoplasmático liso, onde os triglicerídios são novamente sintetizados. Esses triglicerídios são

circundados por uma camada delgada de proteínas, formando partículas denominadas quilomícrons (0,2 a 1 μm de diâmetro). Os quilomícrons são transferidos para o complexo de Golgi e migram então para a membrana lateral, na qual são liberados por exocitose. Muitos quilomícrons são transportados para a linfa; poucos o são para a circulação sanguínea. Os ácidos graxos de cadeia longa (> C12) seguem principalmente para os vasos linfáticos. Ácidos graxos com menos de 10 a 12 átomos de carbono não são reesterificados a triglicerídios, difundem-se para fora da célula e dirigem-se para os vasos sanguíneos. (Adaptada dos resultados de Friedman e Cardell, 1977.)

► Células endócrinas do intestino

Além das células já discutidas, o intestino contém células amplamente distribuídas com características do sistema neuroendócrino difuso. Os principais resultados obtidos até o momento estão resumidos na Tabela 15.1.

Sob estímulo, essas células liberam seus grânulos de secreção por exocitose e os hormônios podem então exercer efeitos parácrinos (locais) ou endócrinos (via sangue). Células secretoras de polipeptídios do sistema digestório podem ser classificadas de duas maneiras: tipo aberto, nas quais o ápice da célula apresenta microvilosidades e está em contato com o lúmen do órgão (Figura 15.29), e tipo fechado, nas quais o ápice da célula está recoberto por outras células epiteliais. No intestino delgado as células endócrinas do tipo aberto são mais alongadas que as células absortivas adjacentes; têm microvilosidades irregulares na superfície apical e pequenos grânulos de secreção no citoplasma. Tem sido sugerido que no tipo aberto as microvilosidades podem conter receptores para substâncias existentes no lúmen do intestino, o que poderia regular a secreção dessas células. Embora

os conhecimentos sobre a endocrinologia gastrintestinal ainda estejam bastante incompletos, a atividade do sistema digestório é claramente controlada pelo sistema nervoso e modulada por um sistema complexo de hormônios peptídicos produzidos localmente.

► Da lâmina própria à serosa

A lâmina própria do intestino delgado é composta por tecido conjuntivo frouxo com vasos sanguíneos e linfáticos, fibras nervosas e fibras musculares lisas. A lâmina própria preenche o centro das vilosidades intestinais, onde as células musculares lisas (dispostas verticalmente entre a muscular da mucosa e a ponta das vilosidades) são responsáveis pela movimentação rítmica, importante para a absorção dos nutrientes (ver Figuras 15.17 e 15.30).

A muscular da mucosa não apresenta qualquer peculiaridade nesse órgão. A submucosa contém, na porção inicial do duodeno, grupos de glândulas tubulares enoveladas ramificadas que se abrem nas glândulas intestinais. Estas são as glândulas duodenais (Figura 15.31), cujas células secretam muco alcalino (pH 8,1 a 9,3). Esse muco protege a mucosa duodenal contra os efeitos da acidez do suco gástrico e neutraliza o pH do quimo, aproximando-o do pH ótimo para ação das enzimas pancreáticas. As glândulas duodenais são importantes no diagnóstico diferencial das regiões do intestino delgado.

A lâmina própria e a submucosa do intestino delgado contêm agregados de nódulos linfoides (GALT), que são mais numerosos no íleo (ver Figura 15.31), e neste órgão são conhecidos como placas de Peyer.

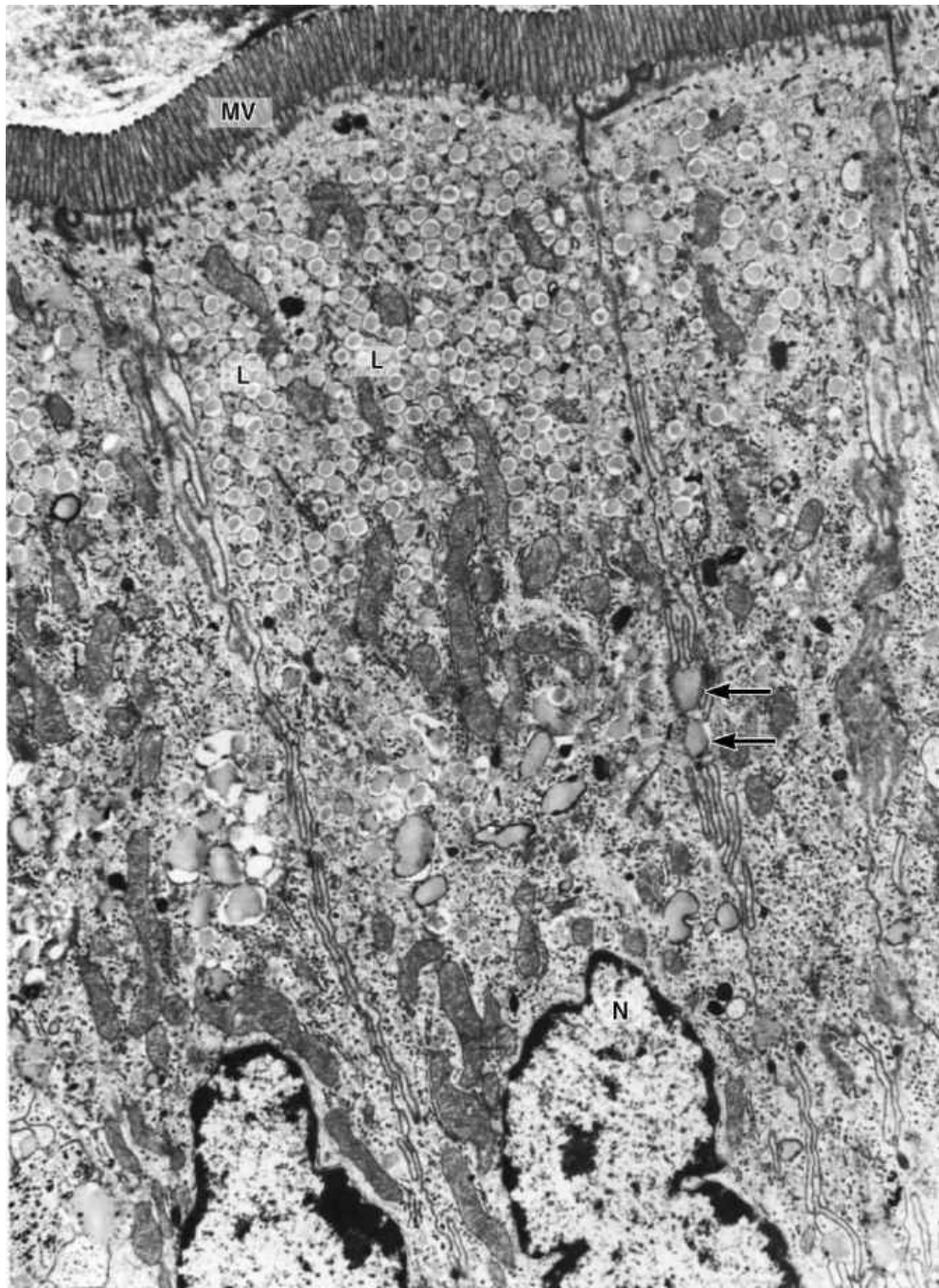



FIGURA 15.24 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial do intestino na fase de absorção lipídica. Observe o acúmulo de gotículas lipídicas (L) em vesículas do retículo endoplasmático liso localizadas no polo apical. Essas vesículas fundem-se próximo do núcleo (N), formando gotículas lipídicas maiores que migram lateralmente, cruzam a membrana celular e vão para o espaço extracelular (*setas*). Observe os microvilos (MV) na superfície. (5.000×. Cortesia de H.I. Friedman.)

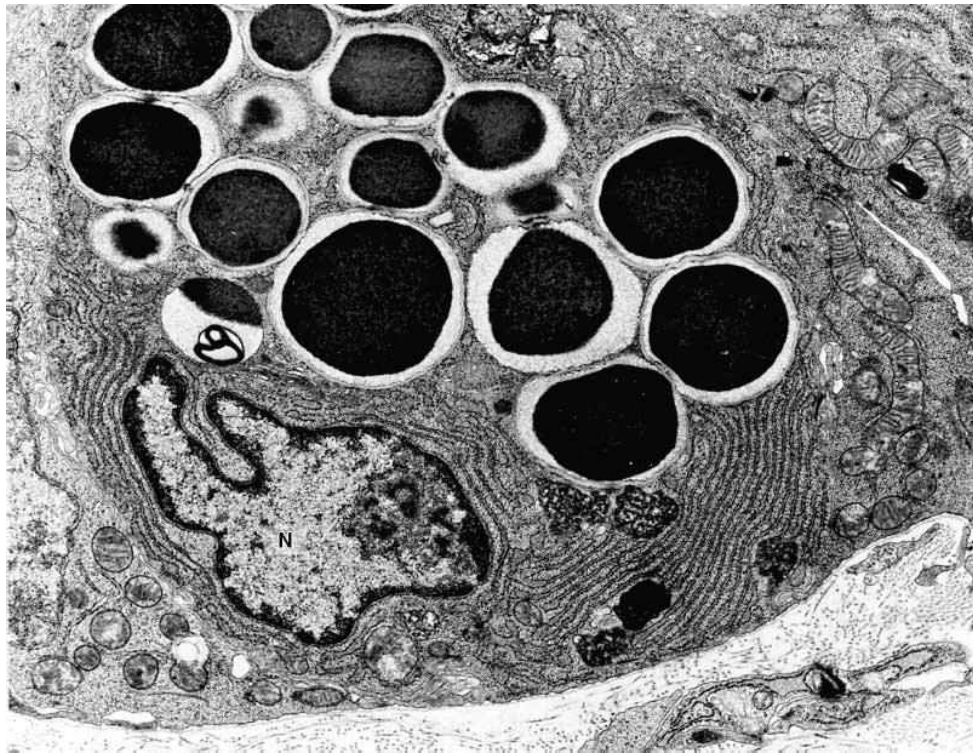



FIGURA 15.25 Micrografia eletrônica de uma célula de Paneth. Observe o núcleo (N) basal com nucléolo proeminente, retículo endoplasmático granuloso abundante e grânulos de secreção grandes com um centro proteico e um halo claro formado por material rico em polissacarídios. Esses grânulos contêm lisozima e defensinas. (3.000×.)

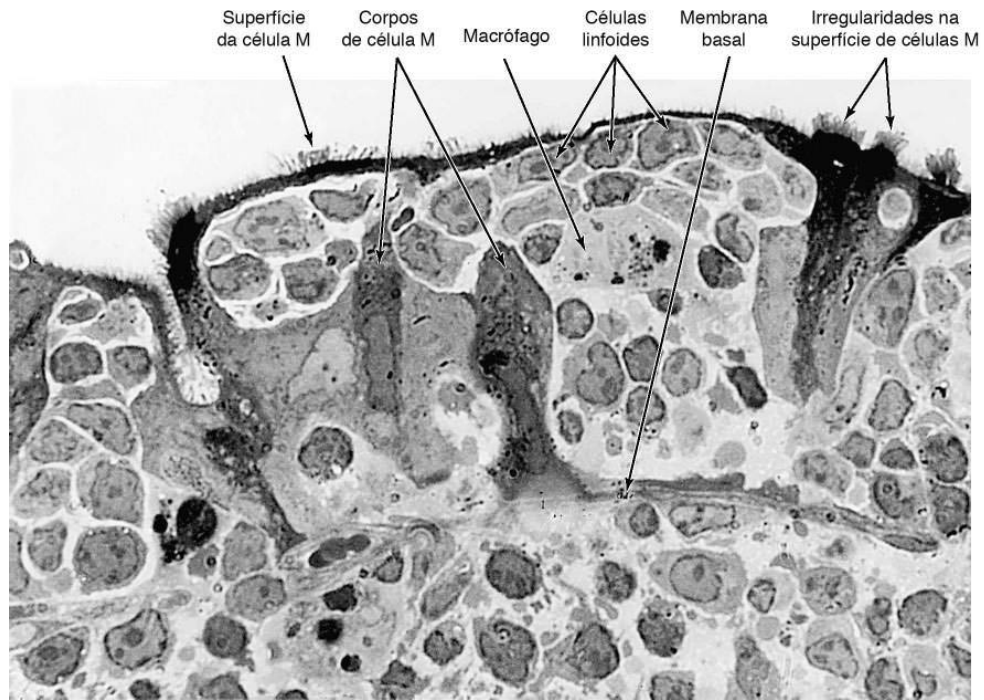



FIGURA 15.26 Fotomicrografia de uma região do intestino em que um nódulo linfoide está recoberto pela mucosa intestinal. Observe as células M que formam um compartimento especial contendo células linfoides. Um macrófago (célula apresentadora de antígenos) também está neste compartimento. (Corte semifino. Grande aumento. Cortesia de M. Neutra.)

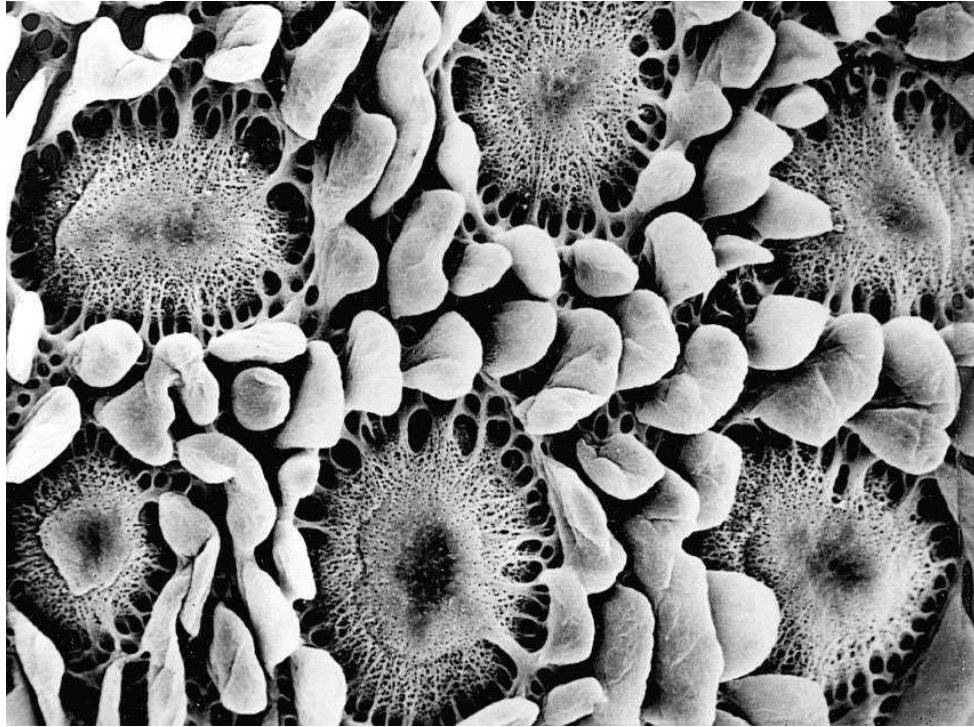



FIGURA 15.27 A micrografia eletrônica de varredura da superfície intestinal após remoção do epitélio da mucosa mostra a lâmina basal. Observe que esta camada é contínua quando recobre os remanescentes dos vilos intestinais, mas assume estrutura semelhante a uma peneira quando recobre os folículos linfoides que constituem as placas de Peyer. Essa configuração facilita o contato entre os antígenos e as células linfoides, assim como a circulação de células linfoides entre o epitélio e a lâmina própria. (Cortesia de S. McClugage.)

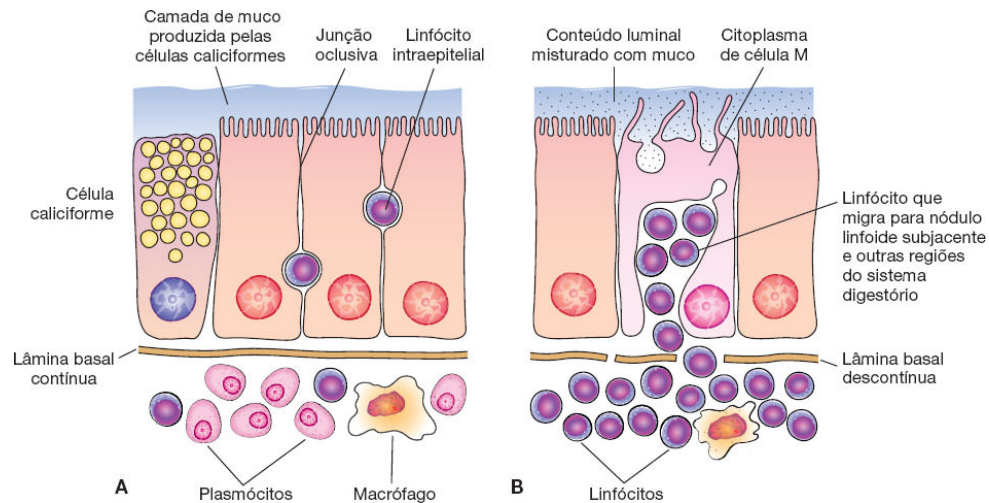



FIGURA 15.28 Alguns aspectos da proteção imunológica do intestino. **A.** Uma condição mais frequente na porção proximal do sistema digestório, como, por exemplo, no jejuno. Existem muitos plasmócitos secretores de IgA, poucos linfócitos e alguns macrófagos. Observe os linfócitos no epitélio de revestimento, mas localizados externamente às células epiteliais, abaixo das junções oclusivas. **B.** Uma condição mais frequente no íleo, onde agregados de linfócitos são encontrados abaixo de células M. A célula M transfere o material exógeno (microrganismos e macromoléculas) para linfócitos e macrófagos localizados profundamente nas suas cavidades intracelulares. Os linfócitos propagam essa informação recebida a partir do material exógeno para outras regiões do sistema digestório, provavelmente também para outros órgãos, através do sangue e da linfa.

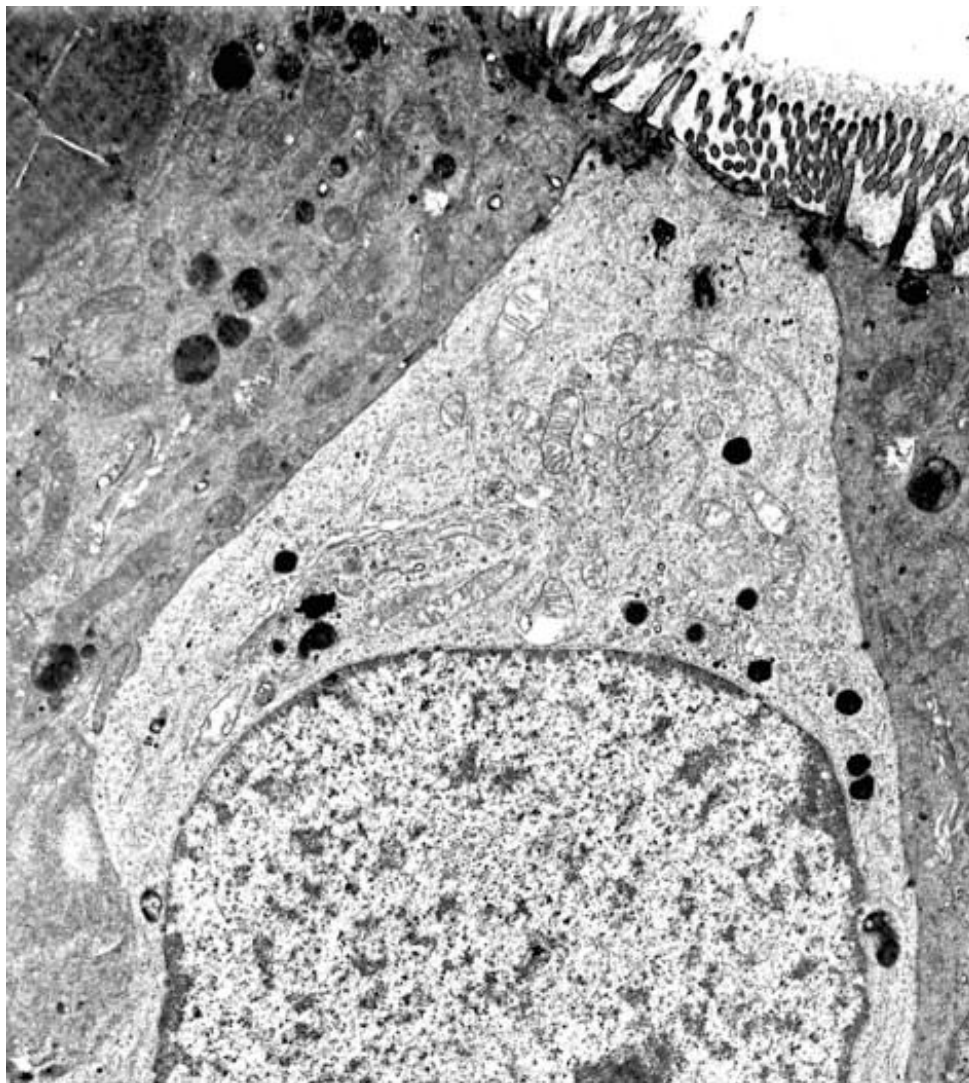



FIGURA 15.29 Micrografia eletrônica de uma célula enteroendócrina (do tipo aberto) do duodeno humano. Observe os microvilos em seu ápice. (6.900×. Cortesia de A.G.E. Pearse.)

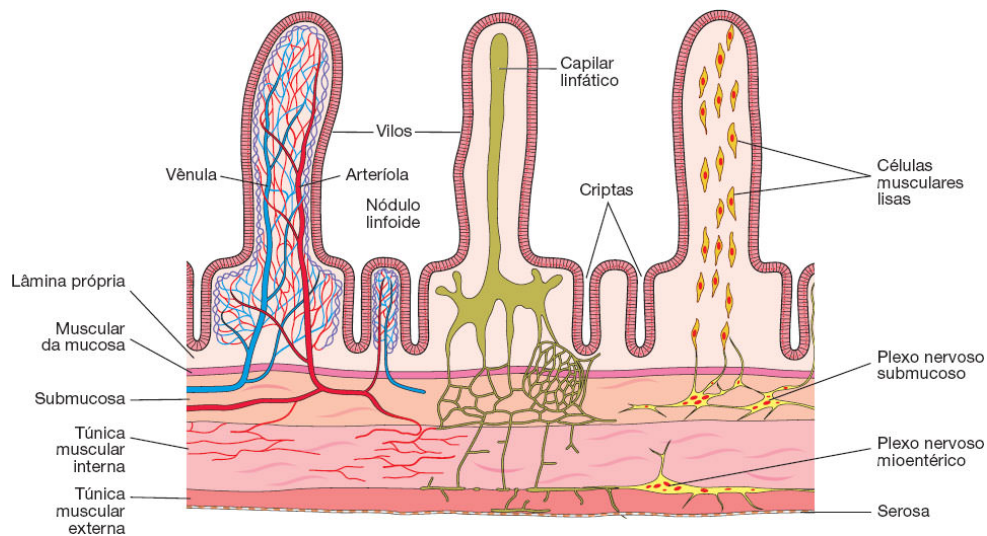



FIGURA 15.30 Circulação sanguínea (*esquerda*), linfática (*centro*) e inervação (*direita*) do intestino delgado. As células musculares lisas responsáveis pela contração do vilo estão ilustradas *à direita*.

Cada placa consiste em 10 a 200 nódulos e é visível a olho nu como uma área oval no lado antimesentérico do intestino. Existem aproximadamente 30 placas em humanos, a maioria no íleo. Quando observada a partir da superfície luminal, cada placa de Peyer aparece como uma área com formato arredondado sem vilosidades na superfície. Em vez de células absortivas, seu epitélio de revestimento consiste em células M (ver Figura 15.26).

As camadas musculares são bem desenvolvidas nos intestinos, compostas de uma túnica circular interna e outra túnica longitudinal externa (Figura 15.32). O aspecto das células musculares lisas nessas camadas em cortes histológicos depende do plano de corte (transversal ou longitudinal).

Vasos e nervos

Os vasos sanguíneos que nutrem o intestino e removem os produtos da digestão penetram a camada muscular e formam um grande plexo na submucosa (ver Figura 15.30). Da submucosa, ramos se estendem atravessando a muscular da mucosa, a lâmina própria e penetram as vilosidades. Cada vilosidade recebe, de acordo com seu tamanho, um ou mais ramos que formam uma rede capilar na lâmina própria logo abaixo do epitélio. Na extremidade das vilosidades, uma ou mais vênulas surgem dos capilares e percorrem a direção oposta, alcançando as veias do plexo submucoso. Os vasos linfáticos (lacteais) do intestino surgem como capilares de fundo cego no centro das vilosidades. Esses capilares, apesar de serem maiores que os capilares sanguíneos, são de observação mais difícil porque suas paredes estão tão próximas entre si que parecem estar colabadas. Os capilares linfáticos correm em direção à lâmina própria acima da muscular da mucosa, onde formam um plexo. De lá, direcionam-se para a submucosa, onde circundam nódulos linfoides (ver Figura 15.30). Esses vasos se anastomosam repetidamente e deixam o intestino juntamente com os vasos sanguíneos. São especialmente importantes para a absorção de lipídios, porque a circulação sanguínea não aceita facilmente as lipoproteínas produzidas pelas células colunares absortivas durante esse processo. A contração rítmica das vilosidades intestinais auxilia a propulsão da linfa contida no interior dos capilares linfáticos para os vasos linfáticos mesentéricos.

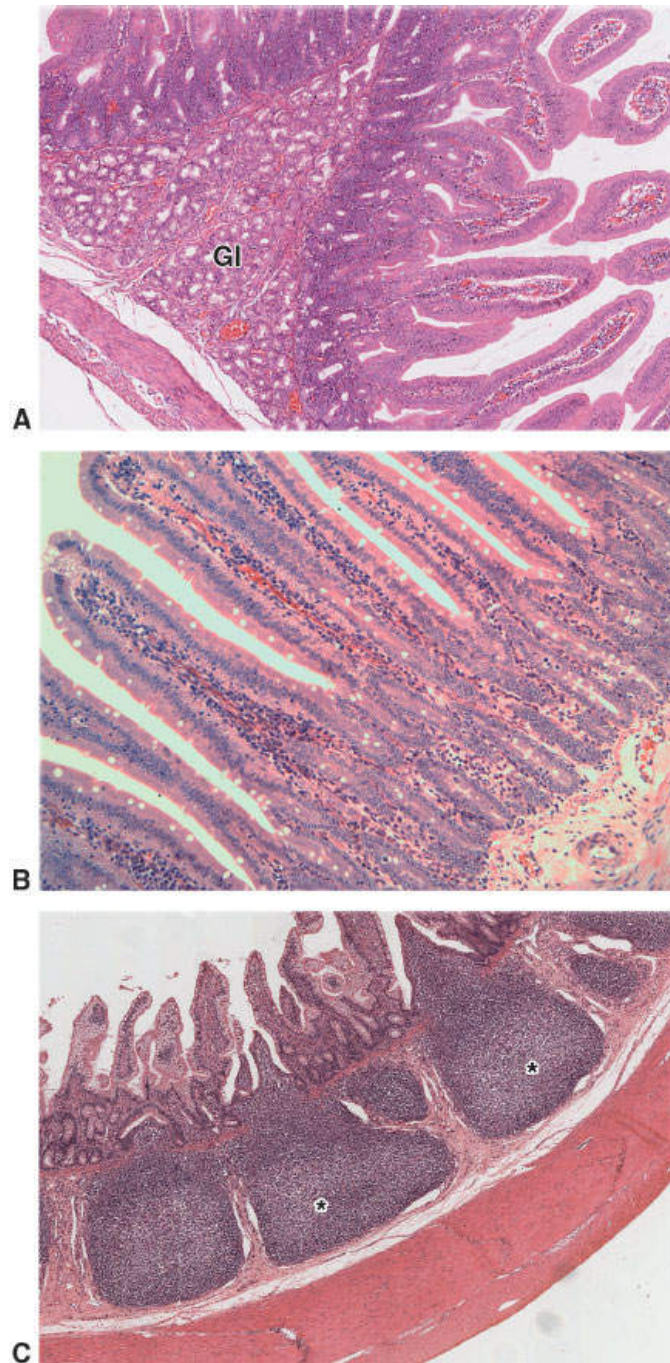



FIGURA 15.31 Fotomicrografias de cortes: duodeno mostrando vilos, criptas intestinais e glândulas duodenais (GI) na submucosa (**A**); jejuno (**B**); íleo mostrando nódulo linfoide na mucosa (placa de Peyer) (*asteriscos* em **C**). (HE. Pequeno aumento. Imagens de P. Gama.)

A inervação dos intestinos apresenta um componente intrínseco e um componente extrínseco. O componente intrínseco está constituído por grupos de neurônios que formam o plexo nervoso mioentérico (de Auerbach) (ver Figura 15.32) entre as camadas musculares, circular interna e longitudinal externa, e o plexo nervoso submucoso (de Meissner) na submucosa (Figura 15.33). Os plexos contêm alguns neurônios sensoriais que recebem informações de terminações nervosas próximas da camada epitelial e na camada de músculo liso com relação à composição do conteúdo intestinal (quimiorreceptores) e ao grau de expansão da parede intestinal (mecanorreceptores), respectivamente. As outras células nervosas são efetoras e inervam as camadas musculares e as células secretoras de hormônios. A inervação intrínseca formada por esses plexos é responsável pelas contrações intestinais que ocorrem de modo independente da inervação extrínseca. A inervação extrínseca pertence ao sistema nervoso autônomo e é formada por fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas que estimulam a atividade da musculatura lisa intestinal e por fibras nervosas adrenérgicas simpáticas que deprimem a atividade da musculatura lisa intestinal.

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é constituído por: ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmoide, reto e ânus. A camada mucosa não tem pregas, exceto em sua porção distal (reto), nem vilosidades (Figura 15.34). As criptas intestinais são longas e caracterizadas por abundância de células caliciformes (ver Figuras 15.34 e 15.35) e um pequeno número de células

enteroendócrinas. As células absortivas são colunares e contêm microvilosidades curtas e irregulares (Figura 15.36).

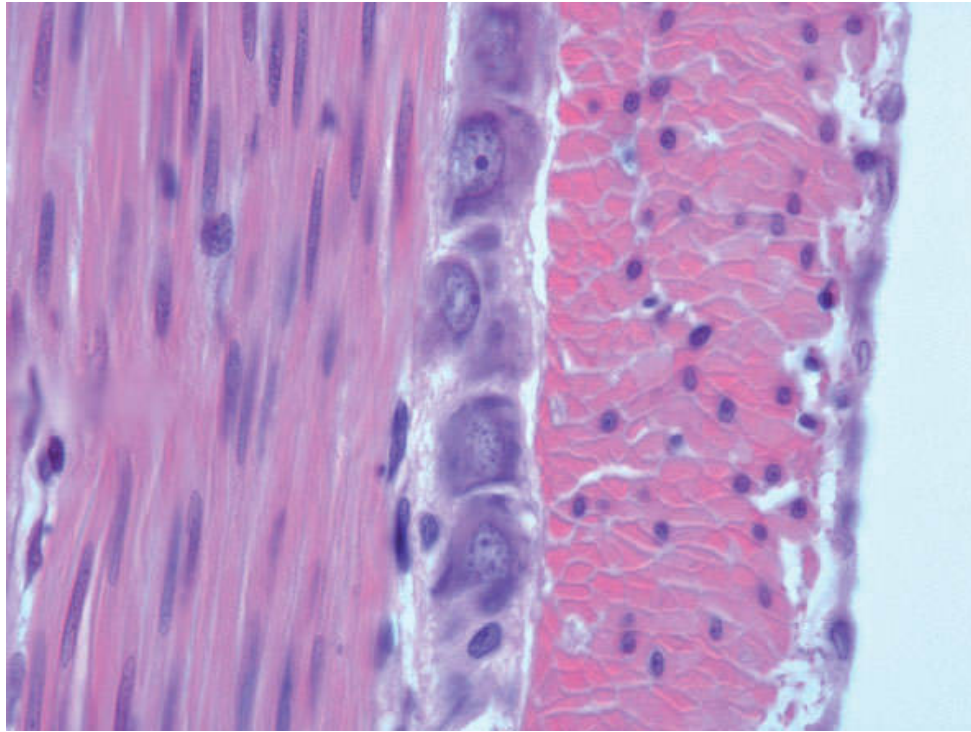



FIGURA 15.32 Fotomicrografia de um corte transversal do intestino delgado mostrando a túnica muscular circular interna, a longitudinal externa e a serosa. Observe um gânglio do plexo mioentérico entre as túnicas. A serosa é constituída por uma camada delgada de tecido conjuntivo revestido por mesotélio. (HE. Grande aumento. Imagem de P. Gama.)

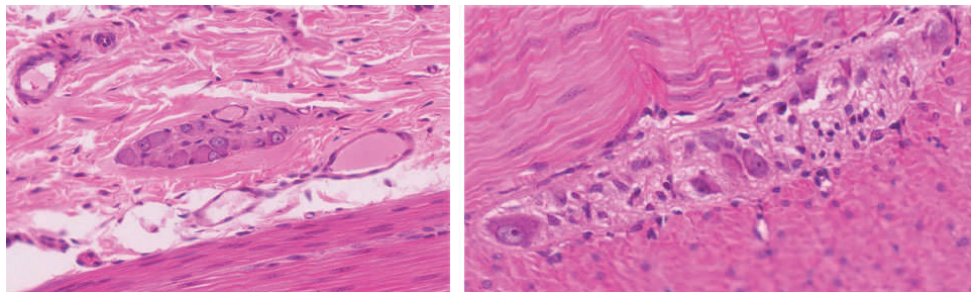



FIGURA 15.33 Fotomicrografias da parede intestinal mostram um gânglio do plexo submucoso (*à esquerda*) e outro plexo mioentérico (*à direita*). Esses gânglios contêm corpos celulares de neurônios (com núcleos grandes) e células satélites (com núcleos pequenos). (HE. Médio aumento. Imagens de P. Gama.)

O intestino grosso está bem adaptado para exercer suas funções: absorção de água, fermentação, formação da massa fecal e produção de muco. A absorção de água é passiva, seguindo o transporte ativo de sódio pela superfície basal das células epiteliais (ver Figura 15.36).

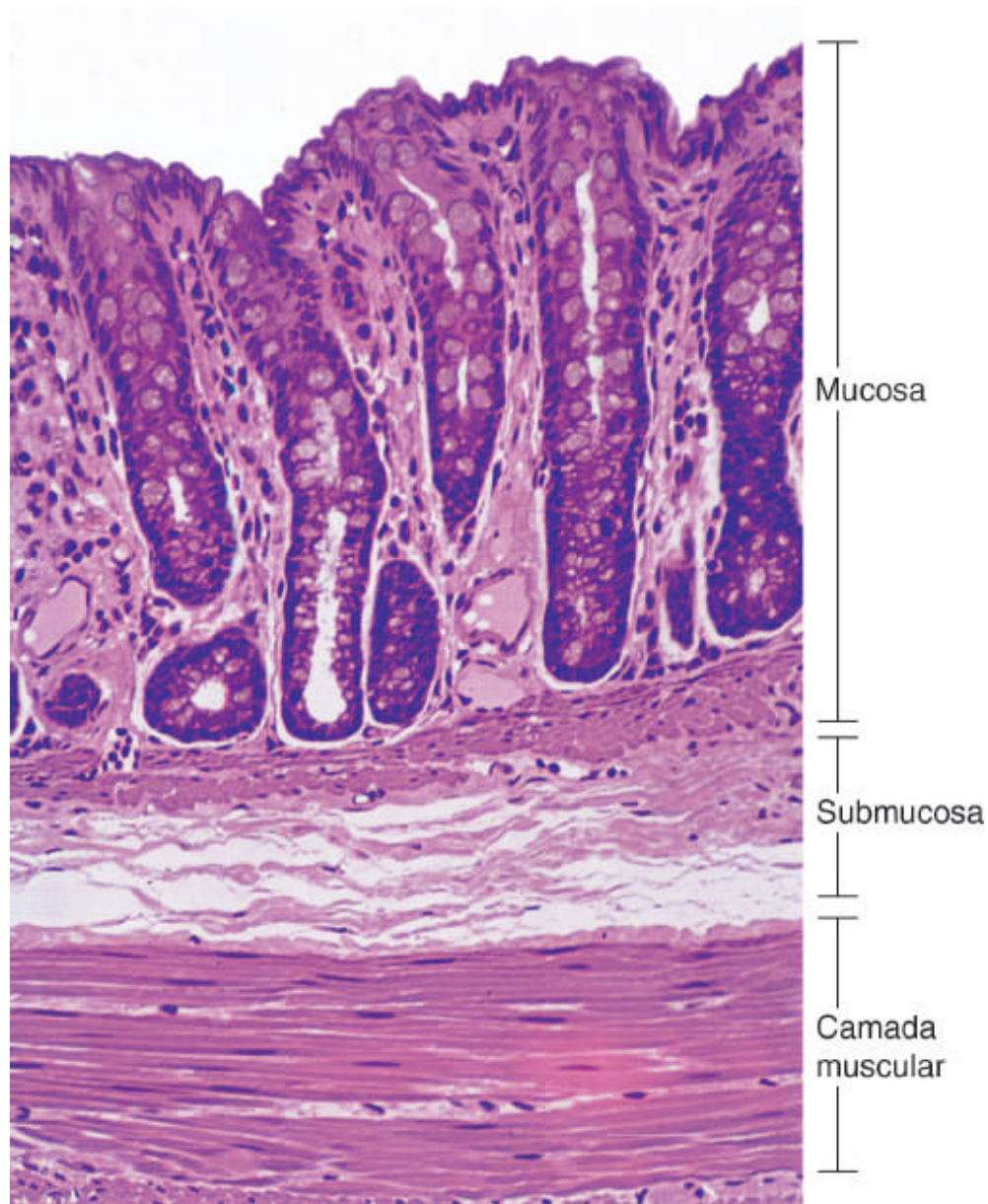



FIGURA 15.34 Fotomicrografia da parede do intestino grosso mostra seus componentes e a abundância de células caliciformes (produtoras do muco que lubrifica esta parte do tubo digestivo) intercaladas com células absortivas. (HE. Pequeno aumento.)

A lâmina própria é rica em células linfoides e em nódulos (GALT) que frequentemente se estendem até a submucosa. Essa

riqueza em tecido linfoide está relacionada com a população bacteriana abundante no intestino grosso. A camada muscular é constituída pelas camadas circular e longitudinal. No entanto, essa camada é diferente daquela observada no intestino delgado, porque fibras da camada longitudinal externa se unem para formar três bandas longitudinais espessas, denominadas tênias do cólon. Nas porções livres do colo, a camada serosa é caracterizada por protuberâncias pequenas pedunculadas formadas por tecido adiposo – os apêndices epiploicos.

FIGURA 15.35 O corte de uma cripta do intestino grosso mostra suas células absortivas e caliciformes. Observe que as células caliciformes estão secretando, e o muco produzido começa a preencher o lúmen da glândula. Os microvilos nas células absortivas participam do processo de absorção de água. (PAS-pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

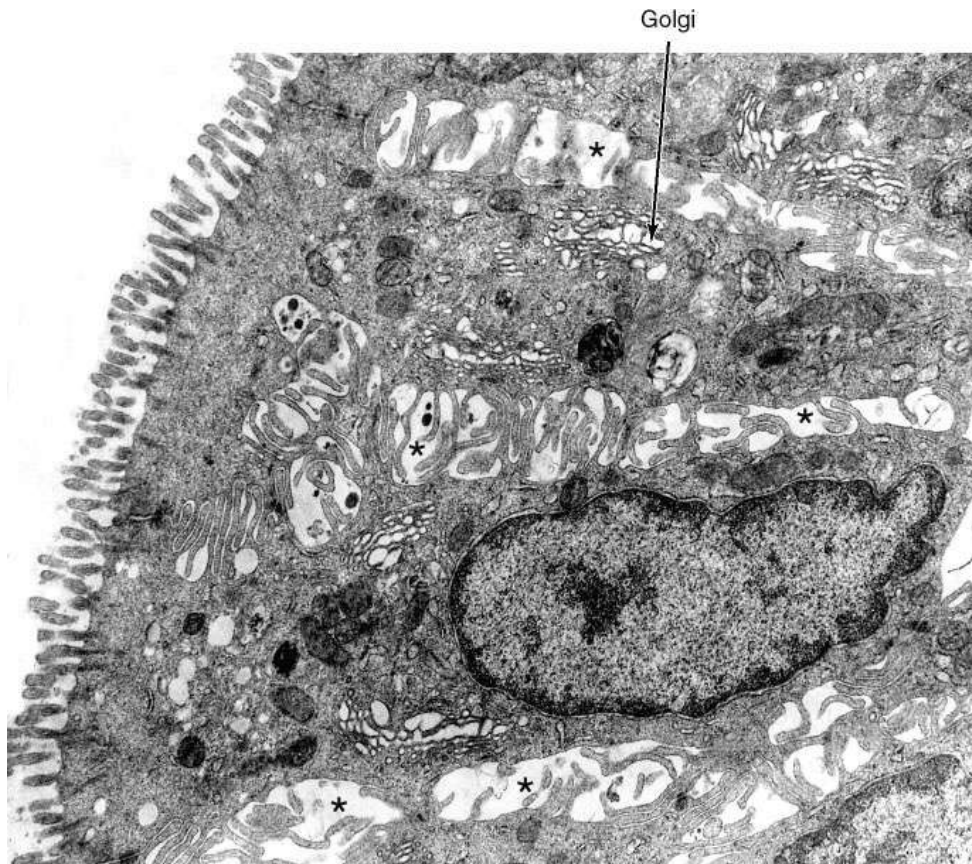



FIGURA 15.36 Micrografia eletrônica das células epiteliais do intestino grosso. Observe os microvilos curtos na superfície luminal, o complexo de Golgi bem desenvolvido e os espaços intercelulares dilatados (*) preenchidos por projeções da membrana lateral que se interdigitam, um sinal de transporte de íons e água. (3.900×.)

Na região anal, a camada mucosa forma uma série de dobras longitudinais, as colunas retais. Cerca de 2 cm acima da abertura anal, a mucosa intestinal é substituída por epitélio pavimentoso estratificado. Nessa região, a lâmina própria contém um plexo de veias grandes que, quando excessivamente dilatadas e varicosas, provocam as hemorroidas.

APÊNDICE

O apêndice é um divertículo do ceco; é caracterizado por um lúmen relativamente irregular, pequeno e estreito devido a abundantes nódulos linfoides em sua parede. Embora sua estrutura geral seja similar à do intestino grosso, ele contém menos glândulas intestinais, sendo estas menores. Além disso, não contém tênias do cólon.

HISTOLOGIA APLICADA

Por ter fundo cego, o conteúdo do apêndice não é renovado rapidamente, tornando-o frequentemente um local de inflamação (apendicite). Essa inflamação pode progredir até a destruição dessa estrutura, com consequente infecção da cavidade peritoneal.

RENOVAÇÃO CELULAR NO SISTEMA DIGESTÒRIO

As células epiteliais de todo o sistema digestório são constantemente descamadas e repostas por novas células formadas por meio da divisão de células-tronco, as quais estão localizadas na camada basal do epitélio esofágico, no istmo e no colo das glândulas gástricas, na porção inferior das criptas do intestino delgado e no intestino grosso (Figura 15.37). A partir do compartimento proliferativo em cada órgão, as células migram para a zona de diferenciação, onde sofrem maturação estrutural e

enzimática, provendo uma população celular funcional para cada região.

HISTOLOGIA APLICADA

Câncer no sistema digestório

Aproximadamente 90 a 95% dos tumores do sistema digestório são derivados das células epiteliais gástricas ou intestinais. Enquanto o câncer de estômago prevalece em homens, o câncer de colón e reto tem incidência pouco maior em mulheres; porém, em termos de distribuição regional no Brasil, essas neoplasias apresentam-se de modo distinto. Assim, o câncer de estômago evolui mais em regiões menos desenvolvidas, enquanto o câncer de cólon e reto é mais detectado em áreas muito urbanizadas. Essa variação se deve aos hábitos alimentares, ao comportamento e também às condições sanitárias nas diferentes localidades. Diferentes marcadores moleculares podem ser utilizados para a detecção desses tumores, e o diagnóstico precoce pode favorecer muito o prognóstico.

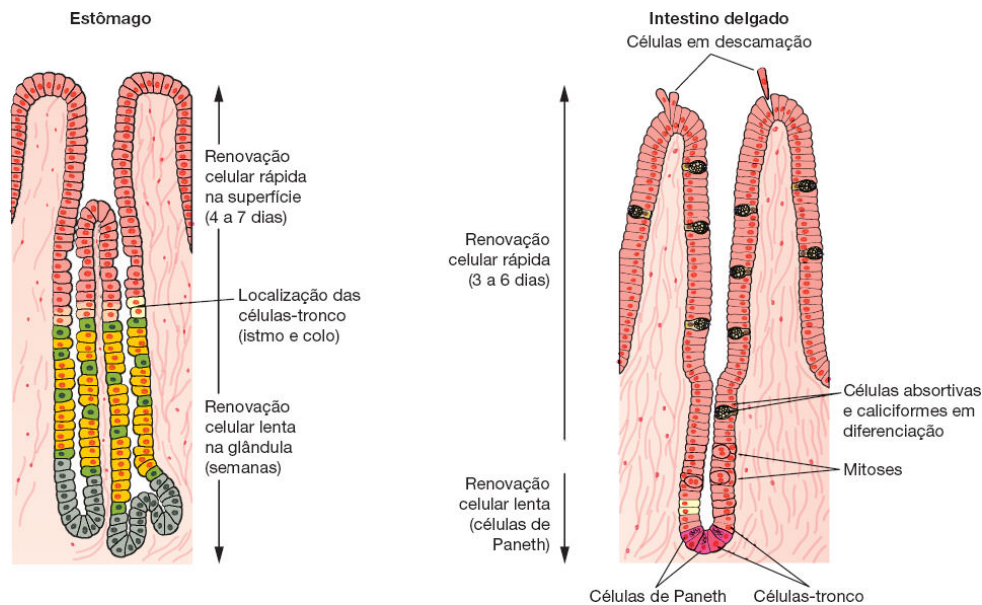



FIGURA 15.37 Compartimento proliferativo do epitélio do estômago e do intestino delgado. Observe diferenças na localização das células-tronco e no tempo de renovação das diferentes populações celulares.

PARA SABER MAIS

O elevado índice de renovação celular explica por que o intestino delgado é rapidamente afetado pela administração de fármacos antimitóticos, como no caso da quimioterapia para o câncer. As células epiteliais continuam a ser descamadas no topo das vilosidades, mas esses fármacos inibem fortemente a proliferação celular. Esse efeito promove a atrofia do epitélio, com resultados como má absorção de nutrientes, perda excessiva de fluidos e diarreia.

BIBLIOGRAFIA

Allen A, Flemström G, Garner A et al. Gastroduodenal mucosal protection. Physiol Rev. 1993; 73:823-57.

Barker N, van Es JH, Kuipers J et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature. 2007; 449:1003-7.

Forte JG, Machen TE, Obrink KJ. Mechanism of gastric H^+ and Cl^- transport. Annu Rev Physiol. 1980; 42:111-26.

Friedman HI, Cardell RR Jr. Alterations in the endoplasmic reticulum and Golgi complex of intestinal epithelial cells during fat absorption and after termination of this process: a morphological and morphometric study. Anat Rec. 1977; 188:77-101.

Gabella G. Innervation of the gastrointestinal tract. Int Rev Cytol. 1979; 59:129-93.

Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 3. ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

Grube D. The endocrine cells of the digestive system: amines, peptides and modes of action. Anat Embryol (Berl). 1986; 175:151-62.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Hoedemaeker PJ, Abels J, Wachters JJ et al. Further investigations about the site of production of Castle's gastric intrinsic factor. Lab Invest. 1966; 15:1163-73.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2016. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf.

Ito S, Schofield GC. Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. J Cell Biol. 1974; 63:364-82.

Jankowski A, Goodlad RA, Wright NA. Maintenance of normal intestinal mucosae: function, structure and adaptation. Gut. 1994; 35:S1-4.

Karam SM, Straiton T, Hassan WM et al. Defining epithelial cell progenitors in the human oxyntic mucosa. Stem Cells. 2003; 21:322-36.

Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against Helicobacter pylori infection. Science. 2004; 305:1003-6.

Klockars M, Reitamo S. Tissue distribution of lysozyme in man. J Histochem Cytochem. 1975; 23:932-40.

Lander AD, Kimble J, Clevers H et al. What does the concept of stem cell niche really mean today? BMC Biol. 2012; 10:19. Disponível em: http://www.biomedcentral.com/1741-7007/10/19.

Leeson TS, Leeson CR. Histology. 2. ed. Philadelphia: Saunders; 1970.

Madara JL, Trier JS. The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Johnson LR (Ed.). Physiology of the gastrointestinal tract. Vol. 2. New York: Raven Press; 1994.

McClugage SG, Low FN, Zimny ML. Porosity of the basement membrane overlying Peyer's patches in rats and monkeys. Gastroenterology. 1986; 91:1128-33.

Moog F. The lining of the small intestine. Sci Am. 1981; 245:154-8.

Mooseker MS, Tilney LG. Organization of an actin filament-membrane complex: filament polarity and membrane attachment in the microvilli of intestinal epithelial cells. J Cell Biol. 1975; 67:725-43.

Owen DA. Normal histology of the stomach. Am J Surg Pathol. 1986; 10:48-61.

Pabst R. The anatomical basis for the immune function of the gut. Anat Embryol (Berl). 1986; 176:135-44.

Pfeiffer CJ, Rowden G, Weibel J. Gastrointestinal ultrastructure. New York: Academic Press; 1974.

Rindi G, Torsello A, Locatelli V et al. Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. Exp Biol Med (Maywood). 2004; 229:1007-16.

Sachs G. The gastric H, K ATPase: regulation and structure/function of the acid pump of the stomach. In: Johnson LR (Ed.). Physiology of the gastrointestinal tract. Vol. 2. New York: Raven Press; 1994.

Sangiorgi E, Capecchi MR. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. Nat Genet. 2008; 40:915-20.

Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. Sci Am. 2001; 284:32-9.

Willet SG, Mills JC. Stomach organ and cell lineage differentiation: from embryogenesis to adult homeostasis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016; 2:546-59. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.006.

Questões múltipla escolha

1) **A parede do sistema digestório apresenta camadas formadas por tecidos. Quais alternativas fazem a associação correta entre as camadas e os tecidos?**

a) Mucosa, submucosa, muscular e serosa

b) Muscular, serosa, submucosa e mucosa

c) Tecido epitelial + lâmina própria + muscular da mucosa; tecido conjuntivo com inervação; tecido conjuntivo + mesotélio; túnicas musculares com inervação

d) Tecido epitelial + lâmina própria + muscular da mucosa; tecido conjuntivo com inervação; túnicas musculares com inervação; tecido conjuntivo + mesotélio

e) Tecido conjuntivo + mesotélio; tecido epitelial + lâmina própria + muscular da mucosa; tecido conjuntivo com inervação; túnicas musculares

2) São características da língua:

a) Ser formada por feixes de músculos liso e estriado esquelético

b) Apresentar nódulos linfoides na região posterior

c) Apresentar papilas, que são elevações da lâmina própria revestidas por tecido epitelial

d) Apresentar papilas de dois tipos: filiformes e foliadas

e) Apresentar botões gustativos, que são estruturas formadas por células gustativas e de suporte

3) Assinale duas alternativas incorretas:

a) Os dentes são formados por coroa e raiz: a primeira porção fica acima da gengiva e é recoberta pelo esmalte, e a segunda fica abaixo da gengiva e não é mineralizada

b) A dentina fica abaixo do esmalte e do cemento, é formada por fibrilas de colágeno, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas, fosfolipídios e cristais de hidroxiapatita

c) A dentina é produzida por odontoblastos, que são células polarizadas com prolongamentos apicais que ocupam os túbulos dentinários

d) O esmalte é produzido pelos odontoblastos e é formado por cristais de hidroxiapatita, amelogeninas e enamelinas

e) A gengiva é uma membrana mucosa, e a junção com o esmalte se dá pelo epitélio juncional

4) Quais alternativas podem ser associadas?

a) Histologicamente pode-se reconhecer três regiões no estômago: cárdia, fundo + corpo, piloro

b) A mucosa gástrica é revestida por um epitélio simples que se invagina em direção à lâmina própria, formando as fossetas, nas quais as glândulas gástricas se abrem

c) As células que formam o epitélio superficial de revestimento secretam muco

d) As glândulas se abrem nas fossetas e apresentam três regiões distintas: istmo, colo e base

e) As células-tronco dão origem aos diferentes tipos celulares do estômago

5) As células parietais e as células zimogênicas se relacionam porque:

a) As células parietais têm um sistema de membrana denominado canalículo intracelular no qual ocorre secreção de H^+ e Cl^-, que acidifica o lúmen e estimula as células zimogênicas

b) As células parietais têm um sistema de membrana denominado canalículo intracelular no qual ocorre secreção de H^+ e Cl^-, que acidifica o lúmen e permite a ativação do pepsinogênio em pepsina

c) As células parietais ficam próximas às células zimogênicas, que se encontram no colo da glândula e produzem muco

d) Há células parietais próximas às células zimogênicas na base das glândulas

e) As duas células se originam de uma única célula-tronco

6) Sobre a parede do intestino delgado não é correto afirmar que:

a) As pregas permanentes são projeções da mucosa e da submucosa em direção ao lúmen

b) As vilosidades são projeções da lâmina própria e do epitélio de revestimento em direção ao lúmen

c) A lâmina própria contém células musculares lisas e capilares linfáticos

d) As placas de Peyer são nódulos agregados de tecido linfático que aparecem principalmente no íleo

e) A submucosa e as túnicas musculares não apresentam inervação

7) Associe as células do intestino delgado com suas características:

a) Células absortivas, células caliciformes, células de Paneth

b) Células absortivas, células caliciformes, células de Paneth, células M e células enteroendócrinas

c) Projeções de membrana (microvilosidades), grânulos de secreção mucosa, grânulos com polipeptídios

d) Invaginações basais, grânulos de secreção de lisozima, projeções de membrana (microvilosidades), grânulos de secreção mucosa, grânulos com polipeptídios

e) Projeções de membrana (microvilosidades), grânulos de secreção mucosa, grânulos de secreção de lisozima, invaginações basais, grânulos com polipeptídios

8) Quais afirmações sobre o intestino grosso estão corretas?

a) Não apresenta vilosidades

b) Há tantas células absortivas quantas caliciformes

c) As células absortivas apresentam microvilosidades e um sistema endossomal desenvolvido

d) Não há muito tecido linfoide

e) As túnicas musculares apresentam três bandas longitudinais espessas, denominadas tênias do colo

16 ÓRGÃOS ASSOCIADOS AO SISTEMA DIGESTÓRIO

INTRODUÇÃO

Os órgãos associados ao sistema digestório incluem as glândulas salivares, o pâncreas, o fígado e a vesícula biliar.

As principais funções da saliva, produzida pelas glândulas salivares, são: umidificar e lubrificar a mucosa oral e o alimento ingerido, iniciar a digestão de carboidratos e lipídios (por meio das atividades da amilase e da lipase lingual, respectivamente) e secretar substâncias germicidas protetoras, como a imunoglobulina A (IgA), a lisozima e a lactoferrina. A saliva também é muito importante na manutenção de um pH neutro na cavidade oral (função de tamponamento) e forma uma película sobre os dentes

por meio de proteínas salivares ricas em prolina, que se ligam ao cálcio. Em algumas espécies, mas não em seres humanos, a secreção de saliva também é importante na regulação da temperatura corporal.

HISTOLOGIA APLICADA

Diversos tumores originam-se em glândulas salivares, principalmente na parótida. A hipofunção das glândulas salivares maiores decorrente de doenças ou radioterapia está associada a cáries,

As principais funções do pâncreas são: produzir enzimas digestivas que atuam no intestino delgado e secretar para o sangue hormônios como a insulina e o glucagon, ambos muito importantes para o metabolismo dos nutrientes absorvidos.

O fígado produz a bile, um líquido importante na digestão de gorduras. O fígado desempenha um papel essencial no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas, além de inativar e metabolizar muitas substâncias tóxicas, medicamentos e fármacos. Esse órgão também participa do metabolismo do ferro, da síntese de proteínas do plasma sanguíneo e de fatores necessários para a coagulação do sangue.

A vesícula biliar absorve água da bile, armazenando-a em uma forma concentrada.

GLÂNDULAS SALIVARES

São glândulas exócrinas que produzem saliva, líquido com funções digestivas, lubrificantes e protetoras. Além das glândulas pequenas dispersas pela cavidade oral, existem três pares de glândulas salivares maiores: parótida, submandibular (submaxilar) e sublingual. Em humanos, as glândulas salivares menores secretam 10% do volume total de saliva, mas são responsáveis por aproximadamente 70% do muco que é secretado.

Uma cápsula de tecido conjuntivo rico em fibras colágenas circunda e reveste as glândulas salivares maiores. O parênquima dessas glândulas consiste em terminações secretoras e em um sistema de ductos ramificados que se arranjam em lóbulos, separados entre si por septos de tecido conjuntivo que se originam da cápsula. As terminações secretoras têm dois tipos de células secretoras – serosas ou mucosas (Figura 16.1), além das células mioepiteliais não secretoras. Essa porção secretora precede um sistema de ductos cujos componentes modificam a saliva à medida que a conduzem para a cavidade oral.

Células serosas têm, em geral, um formato piramidal, com uma base larga que repousa sobre uma lâmina basal e um ápice com microvilos pequenos e irregulares voltados para o lúmen (Figura 16.2). Elas exibem características de células polarizadas secretoras de proteínas. Células secretoras adjacentes estão unidas entre si por complexos juncionais e formam uma massa esférica denominada ácino, contendo um lúmen central (ver Figura 16.1).

Células mucosas apresentam, em geral, um formato cuboide ou colunar; seu núcleo é oval e encontra-se pressionado junto à base da célula. Elas exibem características de células secretoras de muco (ver Figuras 16.1 e 16.3), contendo glicoproteínas importantes para as funções lubrificantes da saliva. A maioria dessas glicoproteínas pertence à família das mucinas, cuja

estrutura contém 70 a 80% de cadeias de carboidratos. As células mucosas frequentemente se organizam formando túbulos, que consistem em arranjos cilíndricos de células secretoras que circundam um lúmen.

No ser humano, as glândulas submandibulares e sublinguais, células mucosas e serosas estão arranjadas em um padrão característico. As células mucosas formam túbulos, mas, no término deles, existe um grupo de células serosas que constituem as semiluas serosas (ver Figuras 16.1 e 16.3).

Células mioepiteliais, descritas no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*, são encontradas junto à lâmina basal de terminações secretoras e a ductos intercalares (em menor extensão), que formam a porção inicial do sistema de ductos (ver Figura 16.1). Duas ou três células mioepiteliais envolvem a terminação secretora e, nessa porção, são bem desenvolvidas e ramificadas. Nos ductos intercalares, as células mioepiteliais são mais alongadas e fusiformes, dispondo-se paralelamente ao comprimento do ducto. Essas células têm várias características semelhantes às das células musculares, incluindo a contratilidade. Entretanto, elas estabelecem junções (desmossomos) entre si e também com as células secretoras.

Embora a contração das células mioepiteliais acelere a secreção de saliva, sua principal função parece ser a prevenção da distensão excessiva da terminação secretora durante a secreção, devido a um aumento da pressão luminal. Paralelamente, a contração das células mioepiteliais localizadas nos ductos intercalares aumenta o diâmetro luminal, contribuindo para diminuição da pressão na terminação secretora e facilitando a secreção.

No sistema de ductos, as terminações secretoras se continuam com os ductos intercalares, formados por células epiteliais

cuboides. Vários desses ductos curtos se unem para formar um ducto estriado (ver Figuras 16.1 e 16.3). Os ductos são caracterizados por estriações radiais que se estendem da base das células até a altura dos núcleos. Quando observadas ao microscópio eletrônico, essas estriações consistem em invaginações da membrana plasmática basal, com numerosas mitocôndrias alongadas que estão alinhadas paralelamente às invaginações; essa estrutura é característica de células transportadoras de íons. Ductos intercalares e estriados são também denominados ductos intralobulares, devido à sua localização dentro dos lóbulos glandulares.

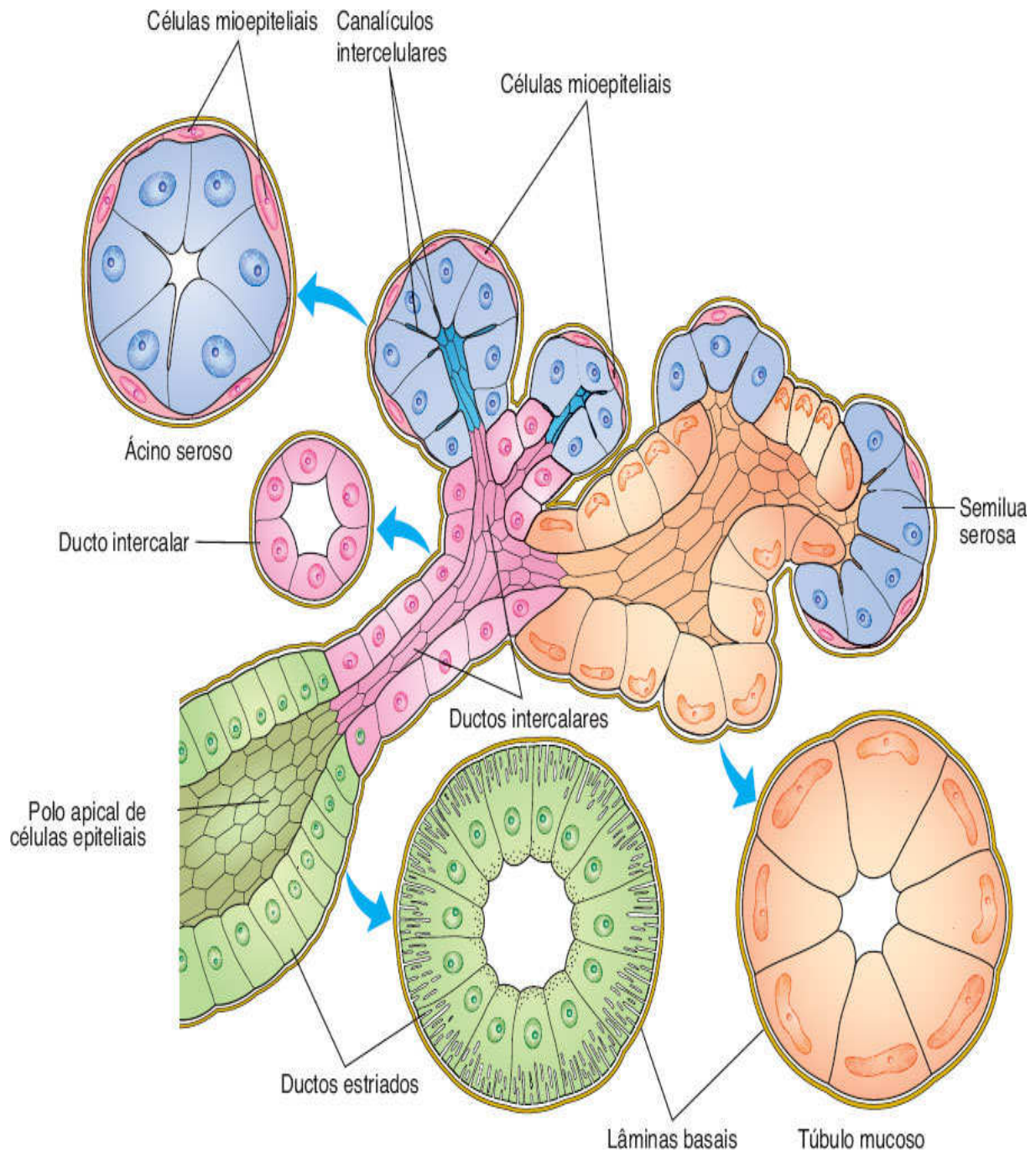



FIGURA 16.1 Estrutura da glândula submandibular (submaxilar). As porções secretoras são compostas por células serosas piramidais e células mucosas. Células serosas são típicas células secretoras de proteínas, com núcleo arredondado, acúmulo de retículo endoplasmático granuloso no terço basal e polo apical repleto de grânulos de secreção contendo proteínas. Os núcleos das células mucosas, achatados e com cromatina condensada, estão localizados próximo à base das células. Células mucosas contêm pouco retículo

endoplasmático granuloso e grânulos de secreção característicos. Os ductos intercalares curtos são revestidos por epitélio cuboide simples, e os ductos estriados são compostos de células colunares com características de células transportadoras de íons, como invaginações da membrana basal e acúmulo de mitocôndrias. Células mioepiteliais estão representadas nas terminações secretoras.

Os ductos estriados de cada lóbulo convergem e desembocam em ductos maiores localizados nos septos de tecido conjuntivo que separam os lóbulos, onde se tornam ductos interlobulares ou excretores. Estes são inicialmente formados por epitélio cuboide estratificado, mas as porções mais distais dos ductos excretores são revestidas por epitélio colunar estratificado. O ducto principal de cada glândula salivar maior desemboca na cavidade oral e, no final, é revestido por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.

Vasos e nervos penetram as glândulas salivares maiores pelo hilo e gradualmente se ramificam até os lóbulos. Um rico plexo vascular e nervoso circunda os componentes secretores e ductais de cada lóbulo. Os capilares que circundam as terminações secretoras são muito importantes para a secreção de saliva, após estímulo pelo sistema nervoso autônomo. O estímulo parassimpático, geralmente iniciado pelo gosto ou aroma do alimento, provoca uma secreção abundante de saliva aquosa. O estímulo simpático produz uma pequena quantidade de saliva viscosa, rica em material orgânico. Essa secreção está frequentemente associada à sensação de “boca seca” (xerostomia).

► Glândula parótida

A parótida é uma glândula acinosa composta. Sua porção secretora é constituída exclusivamente por células serosas (ver Figura 16.2) contendo grânulos de secreção ricos em proteínas e elevada atividade de amilase. Essa atividade é responsável pela hidrólise de boa parte dos carboidratos ingeridos. A digestão se inicia na boca e se continua por um curto período de tempo no estômago, até que o suco gástrico acidifique o bolo alimentar e diminua consideravelmente a atividade da amilase.

Como em outras glândulas salivares, o tecido conjuntivo contém muitos plasmócitos e linfócitos. Os plasmócitos secretam IgA, que forma um complexo com um componente secretor sintetizado pelas células acinosas, células dos ductos intercalares e estriados. O complexo secretor rico em IgA (sIgA) é liberado na saliva, sendo resistente à digestão enzimática e constituindo-se em um mecanismo de defesa imunológica contra patógenos da cavidade oral.

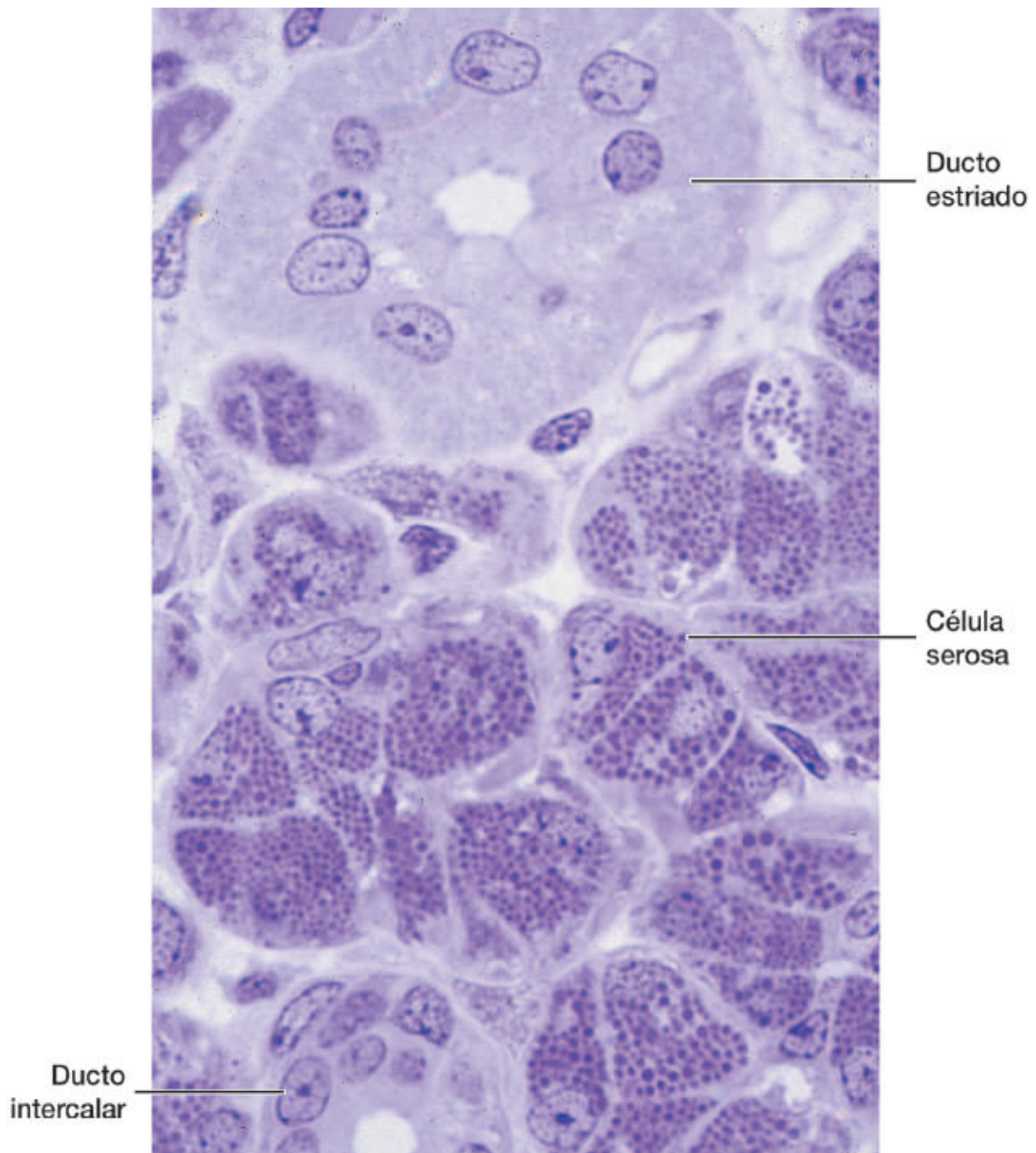



FIGURA 16.2 Fotomicrografia de glândula parótida. Sua porção secretora consiste em células serosas produtoras de amilase que armazenam essa enzima, dentre outras proteínas, nos grânulos de secreção. Ductos intralobulares (intercalares e estriados) também são observados. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Corte semifino. Médio aumento.)

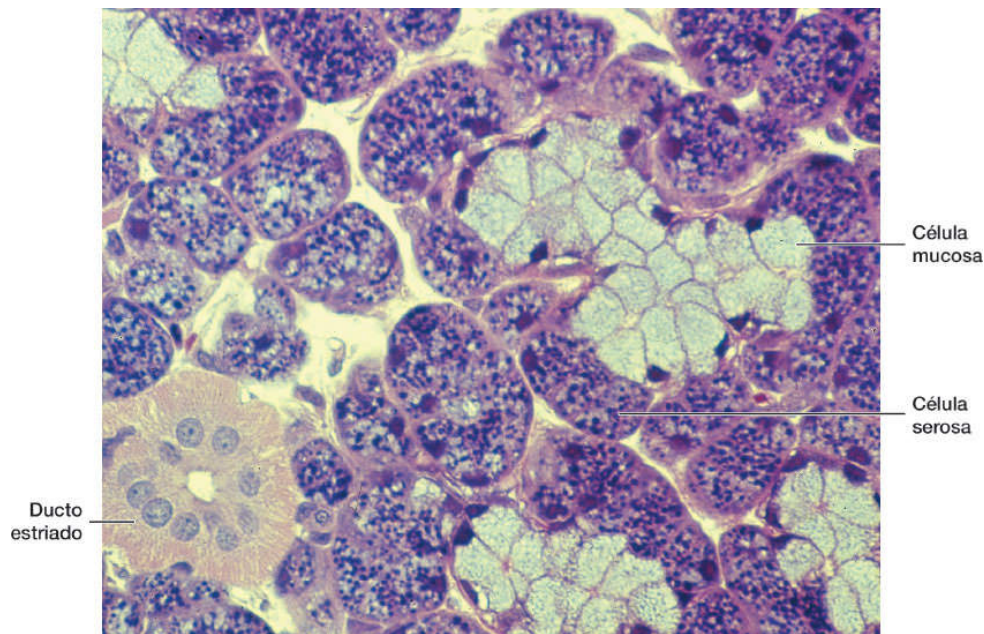



FIGURA 16.3 Fotomicrografia de glândula submandibular. Observe as células serosas (*escuras*) formando semiluas e as células mucosas (*claras*) agrupadas em arranjos tubulares nesta glândula tubuloacinosa composta. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

► Glândula submandibular (submaxilar)

A glândula submandibular é uma glândula tubuloacinosa composta (ver Figura 16.3), e sua porção secretora contém tanto células serosas quanto células mucosas. As células serosas são o principal componente desta glândula, sendo facilmente diferenciadas das células mucosas pelo seu núcleo arredondado e citoplasma basófilo. Em humanos, cerca de 90% das terminações secretoras da glândula submandibular são acinosas serosas, enquanto 10% consistem em túbulos mucosos com semiluas serosas.

Nas células secretoras, extensas invaginações basais e laterais voltadas para o plexo vascular aumentam a superfície para transporte de íons em aproximadamente 60 vezes, facilitando o transporte de água e eletrólitos. Em razão dessas invaginações, não é possível identificar os limites entre as células. Células serosas são responsáveis por uma fraca atividade de amilase existente nessa glândula e em sua saliva. As células que constituem as semiluas na glândula submandibular secretam a enzima lisozima, cuja atividade principal é hidrolisar as paredes de determinadas bactérias. Algumas células acinosas e dos ductos intercalares encontradas nas glândulas salivares maiores também secretam lactoferrina, que se liga ao ferro, um nutriente essencial para o crescimento bacteriano. Os ductos estriados podem ser observados facilmente na glândula submandibular humana, enquanto os ductos intercalares são muito curtos.

► Glândula sublingual

A glândula sublingual, assim como a submandibular, é uma glândula tubuloacinosa, composta por células serosas e mucosas. As células mucosas predominam nessa glândula, enquanto as células serosas se apresentam exclusivamente constituindo semiluas serosas na extremidade de túbulos mucosos (Figura 16.4). Assim como na glândula submandibular, as células que formam as semiluas serosas na glândula sublingual secretam lisozima.

► Glândulas salivares menores

Estas glândulas não encapsuladas estão distribuídas em toda a mucosa oral e submucosa. A saliva é produzida por pequenas unidades secretoras e é conduzida à cavidade oral em ductos curtos, com pouca modificação de seu conteúdo. Embora existam variações, as glândulas salivares menores normalmente produzem muco, mas as glândulas serosas na parte posterior da língua (ver Capítulo 15, *Sistema Digestório*) são exceção. Agregados de linfócitos podem ser encontrados nas glândulas salivares menores, associados à secreção de IgA.

HISTOLOGIA APLICADA

Xerostomia ("boca seca") é uma condição associada a dificuldades em mascar, engolir, saborear e falar, assim como a cáries dentárias e atrofia da mucosa oral. As causas mais comuns são modificações sistêmicas (principalmente em idosos), altas doses de radiação e algumas doenças, como a síndrome de Sjögren. Essa síndrome tem origem autoimune e é caracterizada por infiltração linfocitária em glândulas exócrinas, particularmente em glândulas salivares e lacrimais. Características clínicas são observadas na pele, nos olhos, na cavidade oral e nas glândulas salivares, bem como nos sistemas nervoso, musculoesquelético, urogenital e vascular.

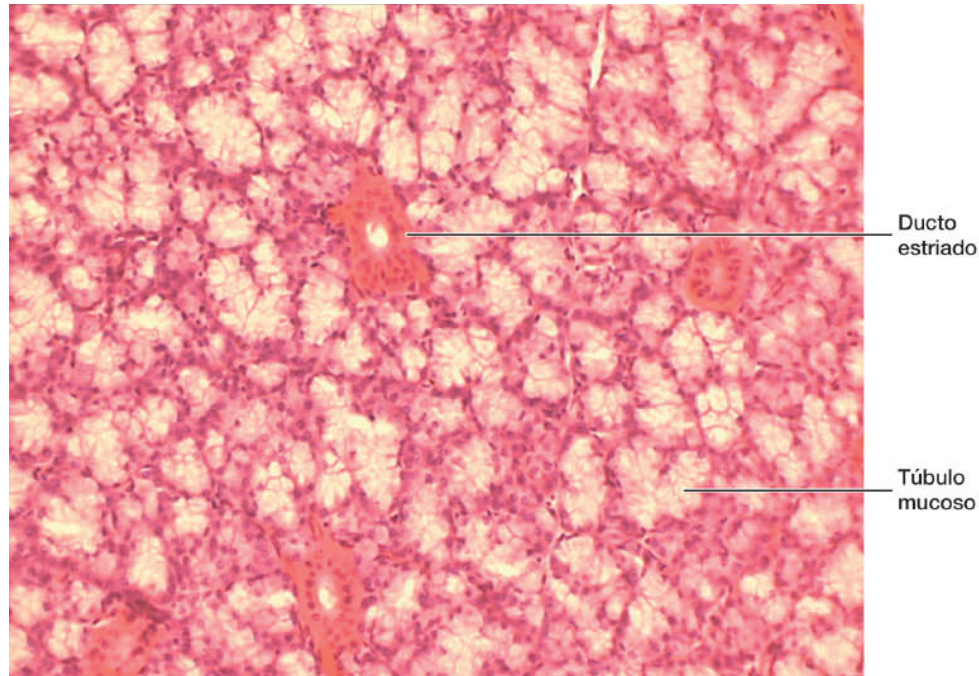



FIGURA 16.4 Fotomicrografia de glândula sublingual mostrando a predominância de células mucosas. (Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento. Imagem de M.F. Santos.)

PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula mista exócrina e endócrina, que produz enzimas digestivas e hormônios. As enzimas são armazenadas e secretadas por células da porção exócrina, arranjadas em ácinos. Os hormônios são sintetizados em grupamentos de células epiteliais endócrinas conhecidos como ilhotas pancreáticas (*ilhotas de Langerhans*) (ver Capítulo 20, *Glândulas Endócrinas*). A porção exócrina do pâncreas é uma glândula acinosa composta, similar à glândula parótida em estrutura. Em cortes histológicos, a distinção entre essas duas glândulas pode ser feita com base na ausência de ductos estriados

e na existência das ilhotas pancreáticas no pâncreas. Outro detalhe característico do pâncreas é a penetração das porções iniciais dos ductos intercalares no lúmen dos ácinos. Núcleos circundados por citoplasma claro pertencem às células centroacinosas, que constituem a porção intra-acinosa dos ductos intercalares (Figuras 16.5 e 16.6). Essas células são encontradas apenas nos ácinos pancreáticos, e os ductos intercalares são tributários de ductos interlobulares maiores revestidos por epitélio colunar. O ácino pancreático exócrino é constituído por várias células serosas que circundam um lúmen (ver Figuras 16.6 a 16.8), as quais são polarizadas, com um núcleo esférico, sendo típicas células secretoras de proteínas. A quantidade de grânulos de secreção (grânulos de zimogênio) existentes em cada célula varia de acordo com a fase digestiva, sendo máxima em animais em jejum.

Uma cápsula delgada de tecido conjuntivo reveste o pâncreas e envia septos para o seu interior, separando-o em lóbulos. Os ácinos são circundados por uma lâmina basal, que é sustentada por uma bainha delicada de fibras reticulares. O pâncreas também tem uma rede capilar extensa, essencial para o processo de secreção.

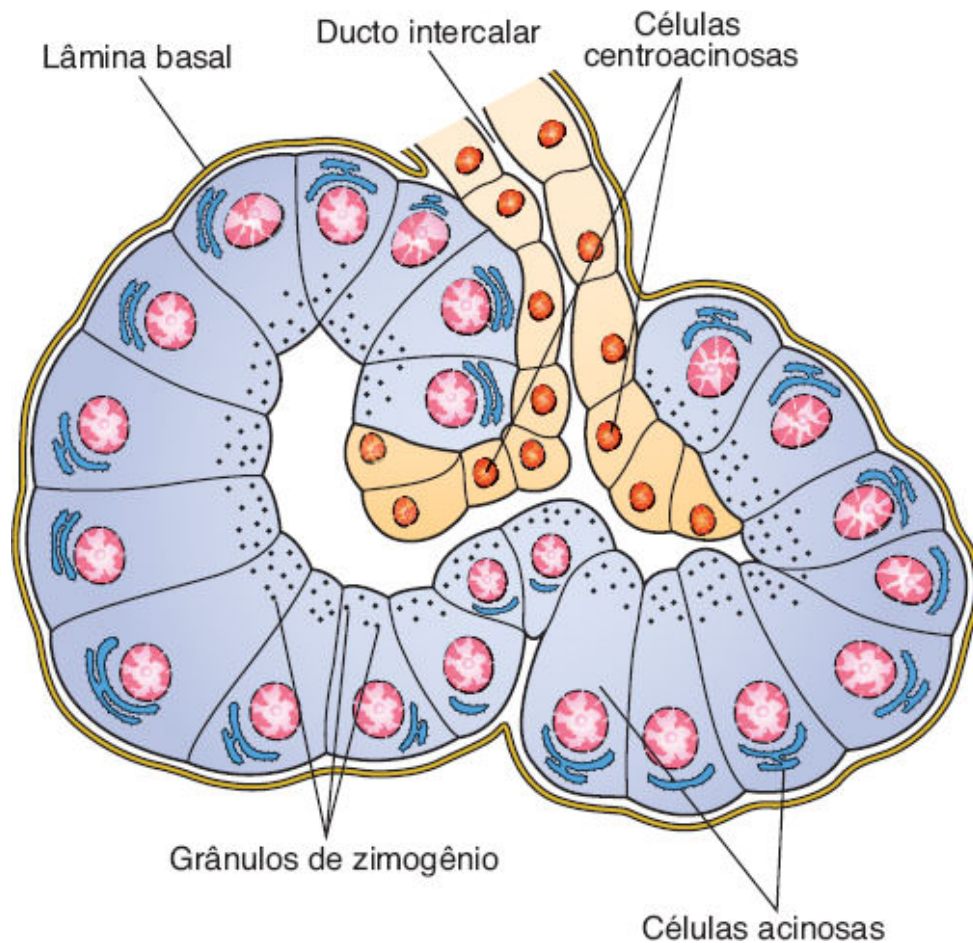



FIGURA 16.5 Ilustração da estrutura de um ácino pancreático. Células acinosas (*escuras*) são piramidais, com grânulos no polo apical e retículo endoplasmático granuloso na base. O ducto intercalar penetra parcialmente o ácino. Essas células ductais são conhecidas como células centroacinosas (*claras*). Observe a ausência de células mioepiteliais.

Além de água e íons, o pâncreas exócrino humano secreta diversas proteinases (tripsinogênios 1, 2 e 3, quimiotripsinogênio, pré-elastases 1 e 2, proteinase E, calicreinogênio, pré-carboxipeptidases A1, A2, B1 e B2), amilase, lipases (lipase de triglicerídios, colipase e hidrolase carboxil-éster), fosfolipase A2 e nucleases (ribonuclease, desoxirribonuclease). A maioria das

enzimas é armazenada na forma inativa (pré-enzimas) nos grânulos de secreção das células acinosas, sendo ativada no lúmen do intestino delgado após a secreção. Esse fato é muito importante para a proteção do pâncreas contra a atividade dessas enzimas.

HISTOLOGIA APLICADA

Na pancreatite hemorrágica aguda, as pré-enzimas podem ser ativadas e digerir todo o pâncreas, levando a complicações muito sérias. Esse quadro pode ser provocado por alcoolismo, fatores metabólicos, cálculos biliares, traumatismo, infecção e uso de determinados fármacos.

A secreção pancreática exócrina é controlada principalmente por meio de dois hormônios – secretina e colecistoquinina – que são produzidos por células enteroendócrinas da mucosa intestinal (duodeno e jejuno). O estímulo do nervo vago (parassimpático) também aumenta a secreção pancreática. Na verdade, hormônios e sistema nervoso agem conjuntamente no controle da secreção pancreática.

A existência de ácido ($pH < 4,5$) no lúmen intestinal é um forte estímulo para a secreção de secretina, hormônio que promove uma secreção fluida abundante, pobre em atividade enzimática e rica em bicarbonato. Essa secreção alcalina é produzida pelas células dos ductos intercalares e serve para neutralizar a acidez do quimo (alimento parcialmente digerido), para que as enzimas pancreáticas possam funcionar em sua faixa ótima de pH (neutro). A liberação de colecistoquinina é estimulada por ácidos graxos de cadeia longa, ácido gástrico e alguns aminoácidos essenciais no lúmen intestinal. A colecistoquinina promove uma secreção pouco abundante e rica

em enzimas, atuando principalmente na extrusão dos grânulos de zimogênio. A ação integrada da secretina e da colecistoquinina provê a secreção abundante de suco pancreático alcalino, rico em enzimas.

HISTOLOGIA APLICADA

Em condições de desnutrição extrema, como kwashiorkor, células acinosas pancreáticas e outras células que secretam proteínas ativamente sofrem atrofia e perdem parte de seu retículo endoplasmático granuloso. A produção de enzimas digestivas é, portanto, prejudicada.

FÍGADO

O fígado é o segundo maior órgão do corpo (o maior é a pele) e a maior glândula, pesando cerca de 1,5 kg. Está localizado na cavidade abdominal abaixo do diafragma. É o órgão no qual os nutrientes absorvidos no sistema digestório são processados e armazenados para serem utilizados por outros órgãos; portanto, é uma interface entre o sistema digestório e o sangue. Grande parte do sangue transportado para o fígado chega pela veia porta (70 a 80%), e menor porcentagem é suprida pela artéria hepática. Todos os nutrientes absorvidos pelo intestino chegam ao fígado pela veia porta, exceto os lipídios complexos (quilomícrons), que chegam pela artéria hepática. A posição do fígado no sistema circulatório é ideal para captar, transformar e acumular metabólitos, e para a neutralização e eliminação de substâncias tóxicas. A eliminação ocorre na bile, uma secreção exócrina do fígado, importante para a

digestão de lipídios. O fígado também exerce função muito importante na produção de proteínas plasmáticas, como a albumina e outras proteínas carreadoras.

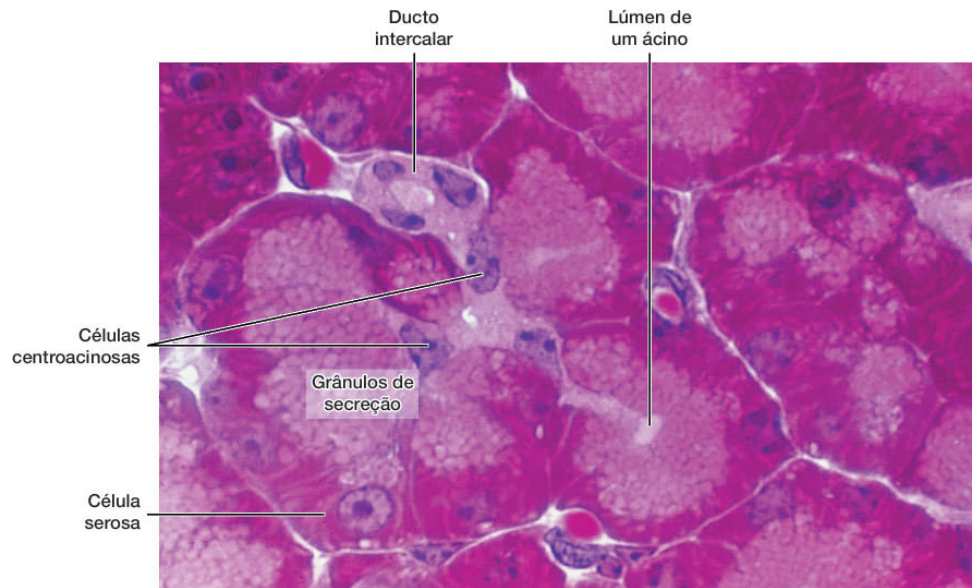



FIGURA 16.6 Fotomicrografia do pâncreas exócrino mostrando seus principais componentes. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

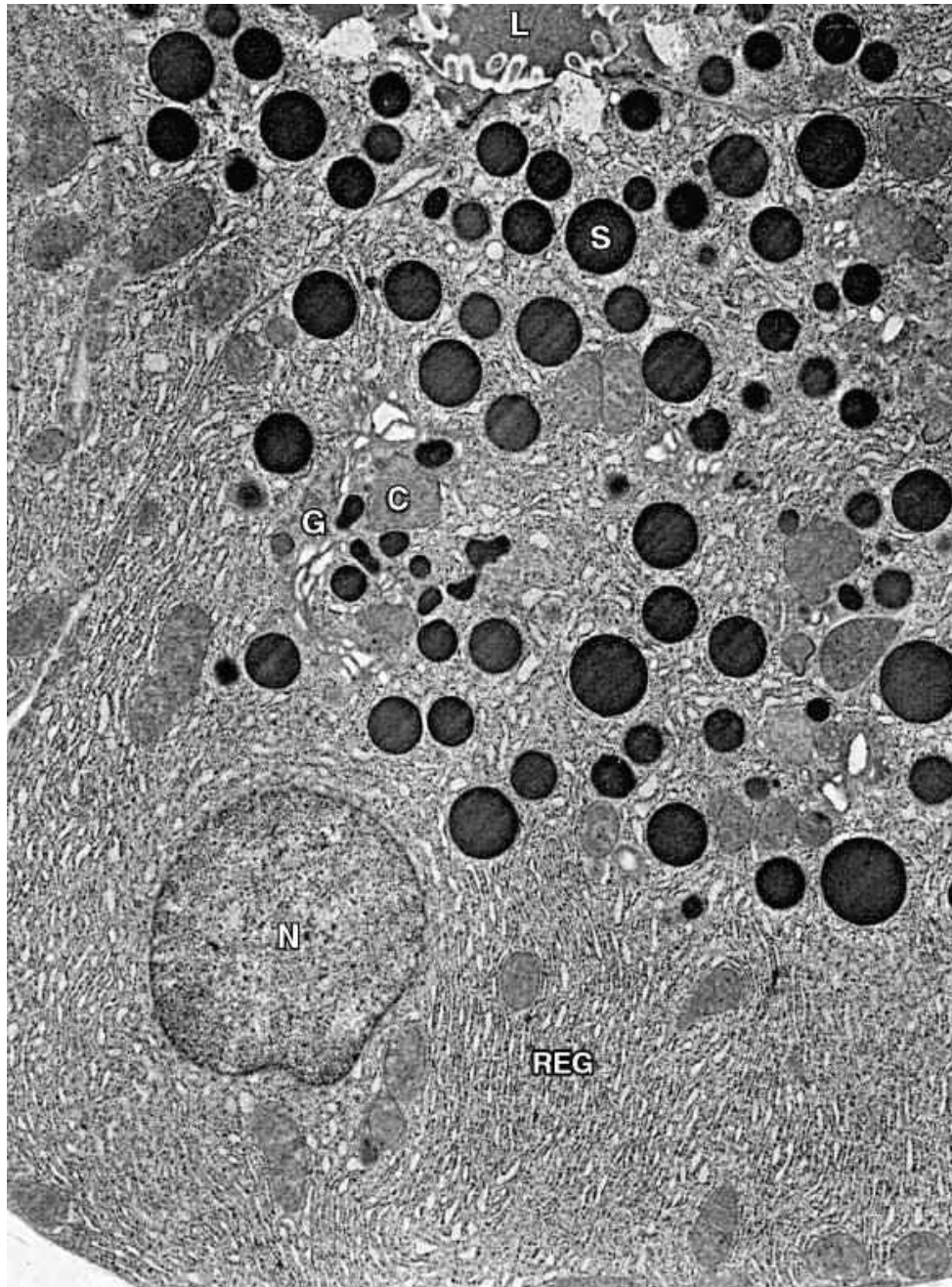



FIGURA 16.7 Micrografia eletrônica de uma célula acinosa de pâncreas de rato. Observe o núcleo (N) circundado por numerosas cisternas do retículo endoplasmático granuloso (REG) próximo à base da célula. O complexo de Golgi (G) está situado no polo apical, associado a vacúolos de condensação (C) e numerosos grânulos de secreção maduros (S). O lúmen (L) contém proteínas recentemente secretadas pela célula por exocitose. (8.000×.)

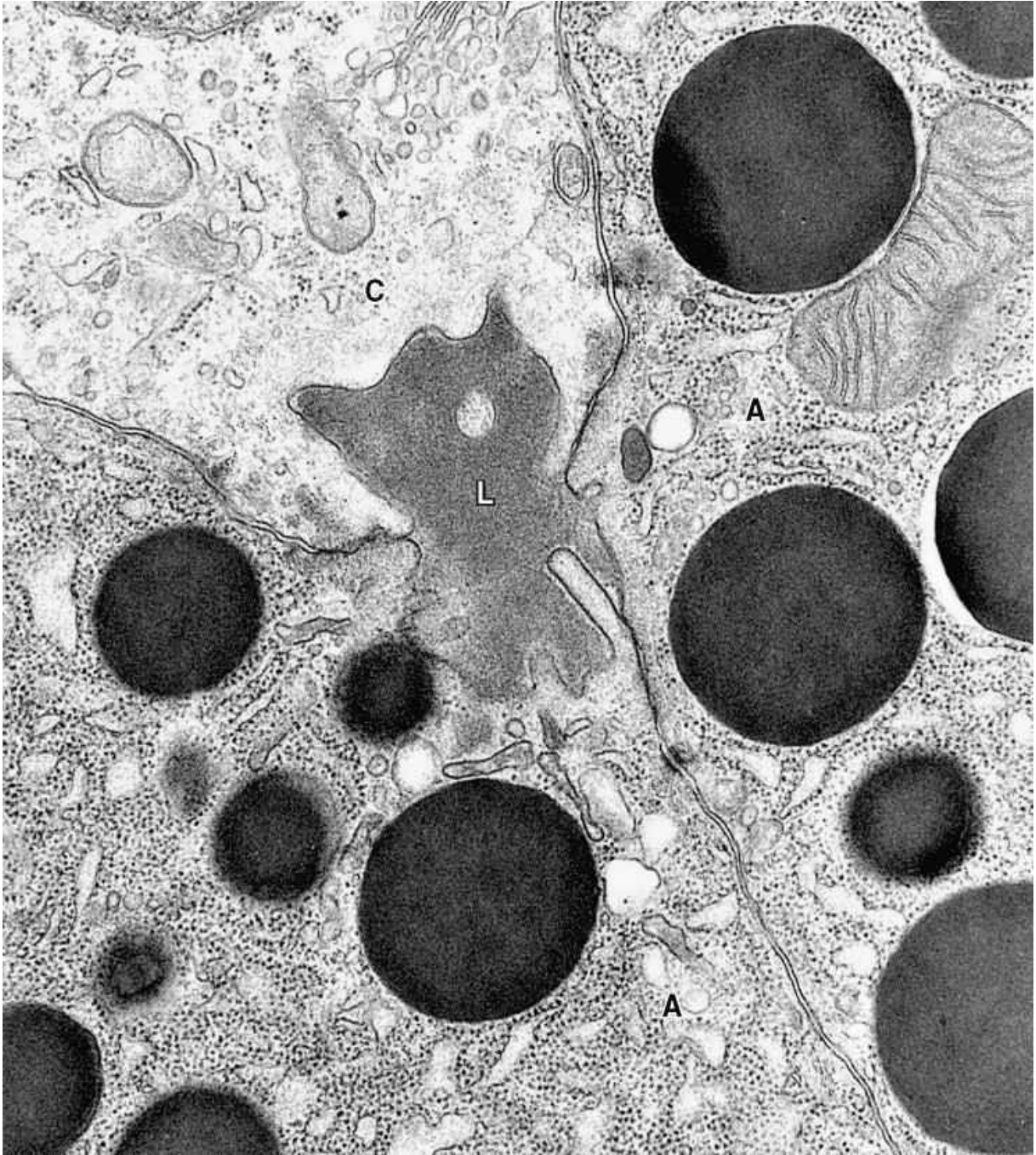



FIGURA 16.8 Micrografia eletrônica mostrando o ápice de duas células acinosas pancreáticas (A) e uma célula centroacinosa (C) de pâncreas de rato. Observe a ausência de grânulos de secreção e a escassez de retículo endoplasmático granuloso na célula centroacinosa, quando comparada às células acinosas. L: lúmen acinar. (30.000×.)

O fígado é revestido por uma cápsula delgada de tecido conjuntivo que se torna mais espessa no hilo, por onde a veia porta e a artéria hepática penetram o fígado e por onde saem os ductos hepáticos direito e esquerdo, bem como os linfáticos. Esses vasos e ductos são circundados por tecido conjuntivo ao longo de toda a sua extensão até o término (ou origem), nos espaços porta entre os lóbulos hepáticos. Neste ponto, forma-se uma delicada rede de fibras reticulares que suporta os hepatócitos (células do fígado) e as células endoteliais dos capilares sinusoides.

► Lóbulo hepático

O componente estrutural básico do fígado é a célula hepática, ou hepatócito (do grego *hepar*, fígado + *kytos*, célula). Essas células epiteliais estão agrupadas em placas interconectadas. Em cortes histológicos, unidades estruturais denominadas lóbulos hepáticos podem ser observadas (Figura 16.9). O lóbulo hepático é formado por uma massa poligonal de tecido, cujo tamanho oscila em torno de 0,7 × 2 mm (ver Figuras 16.9 e 16.10). Em determinados animais (p. ex., porcos), os lóbulos são separados entre si por uma camada de tecido conjuntivo. Isso não ocorre em humanos, nos quais os lóbulos estão em contato ao longo de grande parte de seu comprimento, tornando difícil o estabelecimento de limites exatos entre lóbulos diferentes. Em algumas regiões da periferia dos lóbulos, existe tecido conjuntivo contendo ductos biliares, vasos linfáticos, nervos e vasos sanguíneos. Essas regiões, os espaços porta, são encontradas nos cantos dos lóbulos. O fígado humano contém de 3 a 6 espaços porta por lóbulo, cada um contendo um ramo da veia porta, um ramo da artéria hepática, um ducto (parte do sistema de ductos

biliares) e vasos linfáticos (ver Figura 16.9). A veia porta contém sangue proveniente do sistema digestório, do pâncreas e do baço; a artéria hepática contém sangue proveniente do tronco celíaco da aorta abdominal. O ducto, revestido por epitélio cúbico, transporta bile sintetizada pelos hepatócitos, a qual desemboca no ducto hepático. Um ou mais linfáticos transportam linfa, a qual, eventualmente, entra na circulação sanguínea. Todas essas estruturas estão envolvidas em uma bainha de tecido conjuntivo (Figura 16.11).

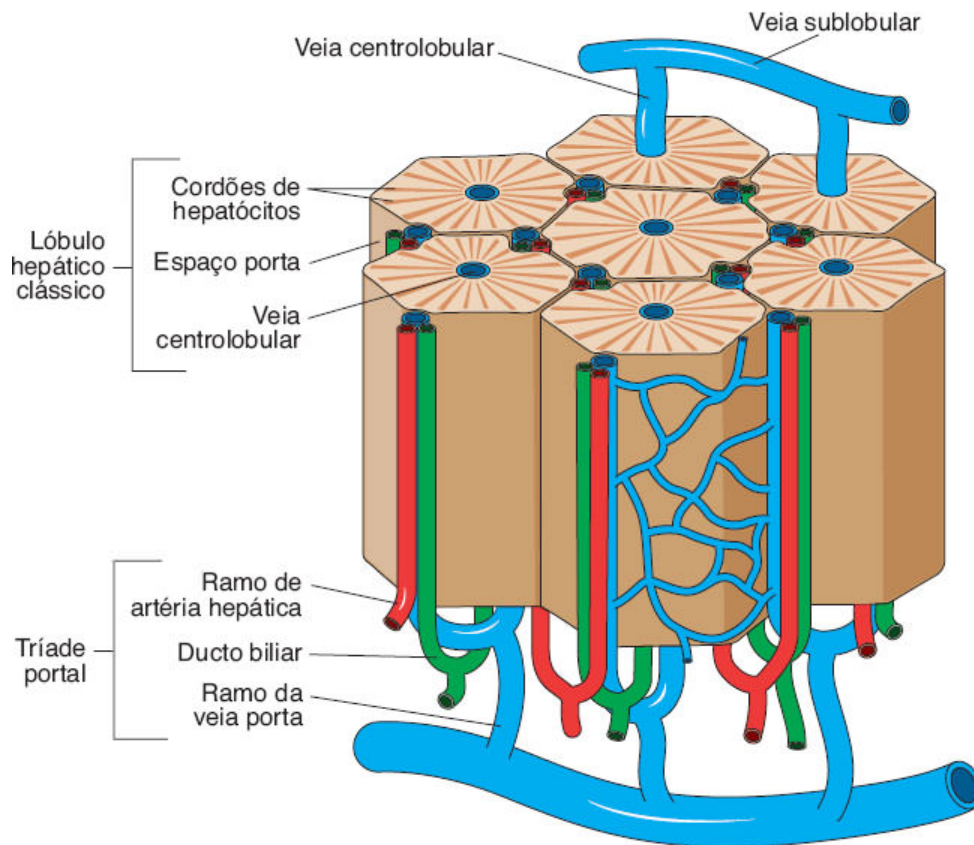



FIGURA 16.9 Desenho esquemático que ilustra os lóbulos hepáticos do fígado. Cada lóbulo é composto por cordões de hepatócitos que são entremeados por capilares sinusoides (não representados nesta ilustração), os quais desembocam em uma veia centrolobular. Na periferia do lóbulo, há tecido conjuntivo, no qual se encontra o espaço porta, que contém a tríade portal (arteríola, vênula e ducto

biliar). Há também vasos linfáticos e nervos (não representados). (Adaptada de Bourne, 1953.)

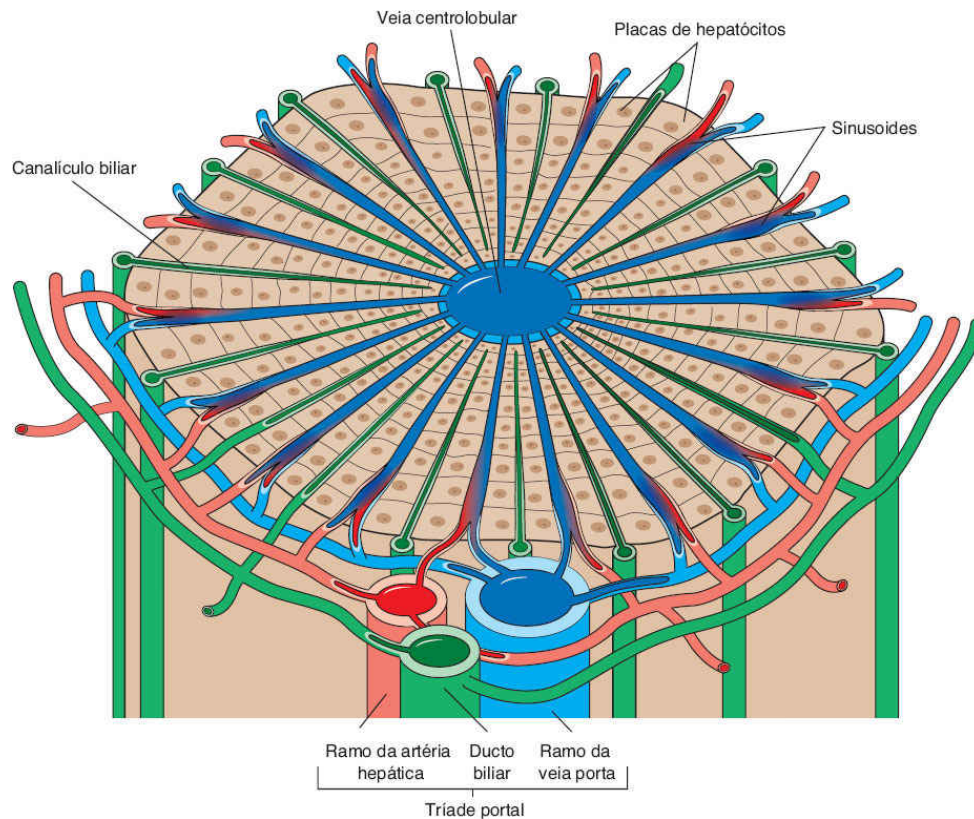



FIGURA 16.10 Desenho esquemático de um lóbulo hepático. O espaço porta está na periferia, e, a partir da arteríola e da vênula, o sangue flui para os sinusoides, que desembocam na veia centrolobular. Cordões de hepatócitos se organizam de forma radial, e, a partir de cada célula, a bile produzida é escoada nos canalículos biliares que convergem na periferia do lóbulo para o ducto biliar.

Os hepatócitos estão radialmente dispostos no lóbulo hepático, arranjados como os tijolos de uma parede. Essas placas celulares estão direcionadas da periferia do lóbulo para o seu centro e anastomosam-se livremente, formando um labirinto semelhante a

uma esponja (ver Figura 16.10). Os espaços entre essas placas contêm capilares, os sinusoides hepáticos (ver Figuras 16.10 e 16.11). Como discutido no Capítulo 11, *Sistema Circulatório*, capilares sinusoides são vasos irregularmente dilatados compostos por uma camada descontínua de células endoteliais fenestradas. As fenestras têm cerca de 100 nm de diâmetro e geralmente estão agrupadas (Figura 16.12).

As células endoteliais são separadas dos hepatócitos adjacentes por uma lâmina basal descontínua (dependendo da espécie) e um espaço subendotelial conhecido como espaço de Disse, que contém microvilos dos hepatócitos (ver Figuras 16.12 a 16.14). Líquidos provenientes do sangue percolam rapidamente a parede endotelial e fazem um contato muito próximo com a parede dos hepatócitos, o que possibilita uma troca fácil de macromoléculas entre o lúmen sinusoidal e os hepatócitos, e vice-versa. Essa troca é fisiologicamente importante, não apenas devido ao grande número de macromoléculas secretadas dos hepatócitos para o sangue (p. ex., lipoproteínas, albumina, fibrinogênio), mas também porque o fígado capta e cataboliza muitas moléculas grandes. O sinusoide é circundado e sustentado por uma delicada bainha de fibras reticulares (ver Figura 16.11). Além das células endoteliais, os sinusoides contêm macrófagos conhecidos como células de Kupffer (Figura 16.15). Essas células são encontradas na superfície luminal das células endoteliais, e suas principais funções são: metabolizar hemácias velhas, digerir hemoglobina, secretar proteínas relacionadas com processos imunológicos e destruir bactérias que eventualmente penetrem o sangue portal a partir do intestino grosso. Células de Kupffer constituem cerca de 15% da população celular no fígado. Muitas estão localizadas na região periférica do lóbulo hepático, onde são muito ativas na

fagocitose. No espaço de Disse (espaço perissinusoidal), células armazenadoras de lipídios, também denominadas células de Ito, contêm inclusões lipídicas ricas em vitamina A. No fígado saudável essas células desempenham várias funções, como captação, armazenamento e liberação de retinoides, síntese e secreção de várias proteínas da matriz extracelular e proteoglicanos, secreção de fatores de crescimento e citocinas, e regulação do diâmetro do lúmen sinusoidal em resposta a diferentes fatores reguladores (prostaglandinas, tromboxano A2 etc.).

HISTOLOGIA APLICADA

No fígado cronicamente doente, as células de Ito proliferam e adquirem características de miofibroblastos, com ou sem as inclusões lipídicas. Sob tais condições, essas células são observadas próximo aos hepatócitos lesionados e são muito importantes no desenvolvimento da fibrose, inclusive da fibrose secundária à doença alcoólica do fígado.

► Suprimento sanguíneo

O fígado é um órgão incomum, por receber sangue de duas fontes diferentes: 80% derivam da veia porta, que transporta o sangue pouco oxigenado e rico em nutrientes proveniente das vísceras abdominais, enquanto os 20% restantes derivam da artéria hepática, que fornece sangue rico em oxigênio (ver Figuras 16.9, 16.10 e 16.16).

Sistema portal venoso

A veia porta ramifica-se repetidamente e envia pequenas vênulas portais (interlobulares) aos espaços porta. As vênulas portais ramificam-se em vênulas distribuidoras, que correm ao redor da periferia do lóbulo. A partir das vênulas distribuidoras, pequenas vênulas desembocam nos capilares sinusoides. Estes correm radialmente, convergindo para o centro do lóbulo a fim de formar a veia central ou veia centrolobular (ver Figuras 16.9 a 16.11). Esse vaso tem parede delgada constituída apenas por células endoteliais, suportadas por uma quantidade esparsa de fibras colágenas. À medida que a veia central progride ao longo do lóbulo, ela recebe mais e mais sinusoides, aumentando gradualmente em diâmetro. Ao final, ela deixa o lóbulo em sua base, fundindo-se com a veia sublobular, de diâmetro maior (ver Figura 16.9). As veias sublobulares gradualmente convergem e se fundem, formando duas ou mais grandes veias hepáticas, que desembocam na veia cava inferior.

O sistema portal contém sangue proveniente do pâncreas, do baço e do intestino. Os nutrientes absorvidos no intestino são acumulados e transformados no fígado, onde substâncias tóxicas são também neutralizadas e eliminadas.

Sistema arterial

A artéria hepática ramifica-se repetidamente e forma as arteríolas interlobulares, localizadas nos espaços porta. Algumas dessas arteríolas irrigam as estruturas do espaço porta, e outras formam arteríolas que desembocam diretamente nos sinusoides, provendo uma mistura de sangue arterial e venoso portal nesses capilares (ver Figura 16.10). A principal função do sistema arterial é suprir os hepatócitos com uma quantidade adequada de oxigênio.

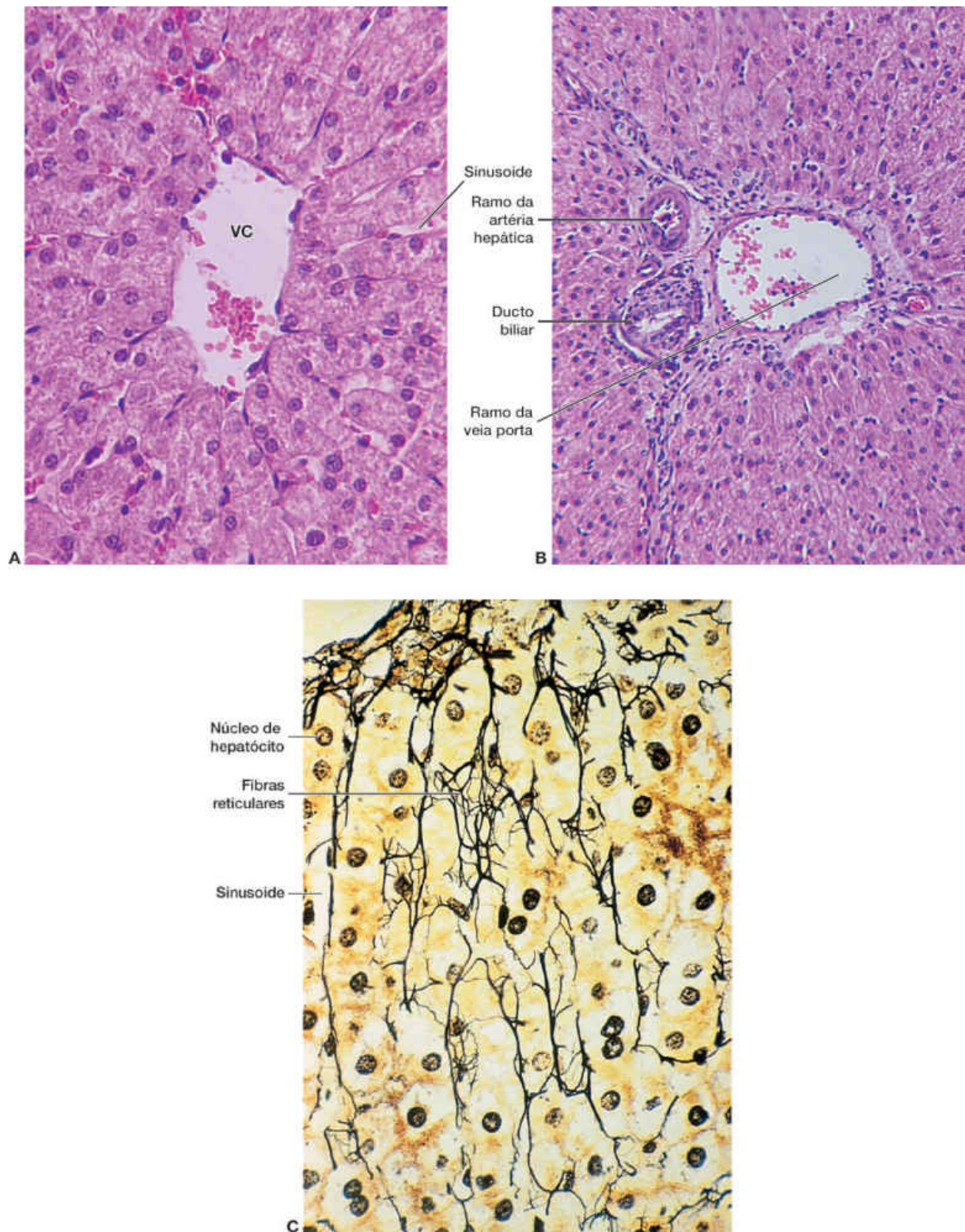



FIGURA 16.11 Fotomicrografia do fígado. **A.** Veia central (VC). Observe as placas de hepatócitos limitando os espaços ocupados pelos capilares sinusoides.

(HE. Médio aumento. Imagem de M.F. Santos.) **B.** Espaço porta contendo ramo da artéria hepática, ramo da veia porta e ducto biliar, circundados por tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento. Imagem de M.F. Santos.) **C.** Fibras reticulares constituídas por colágeno III no lóbulo, formando uma rede de suporte para os hepatócitos. (Impregnação pela prata. Médio aumento.)

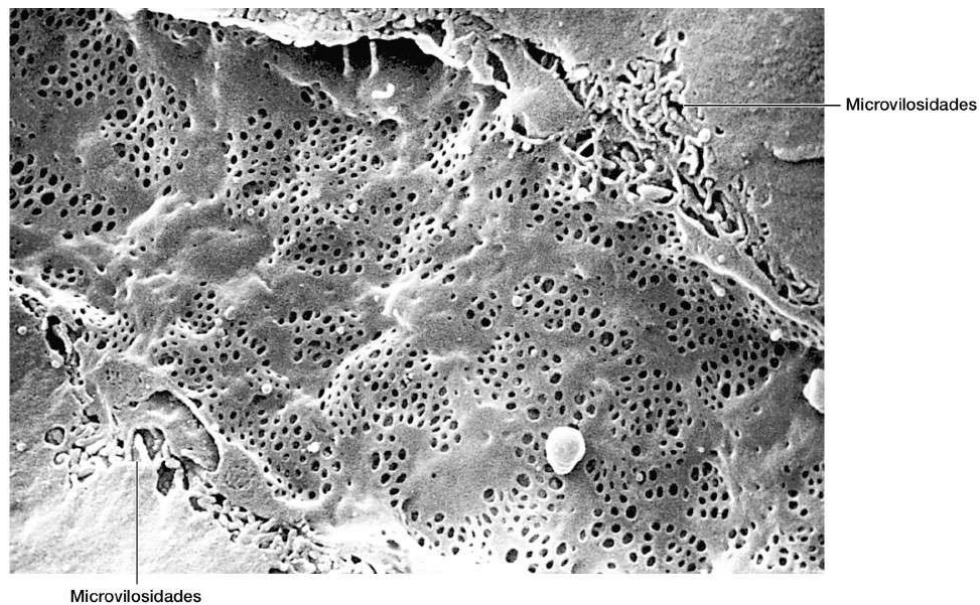



FIGURA 16.12 Micrografia eletrônica de varredura mostrando o revestimento endotelial de um capilar sinusoide no fígado de rato, com fenestras agrupadas em sua parede. Nas bordas, detalhes de hepatócitos cortados podem ser observados, como as microvilosidades protraindo-se nos espaços de Disse. (6.500×. Cortesia de E. Wisse.)

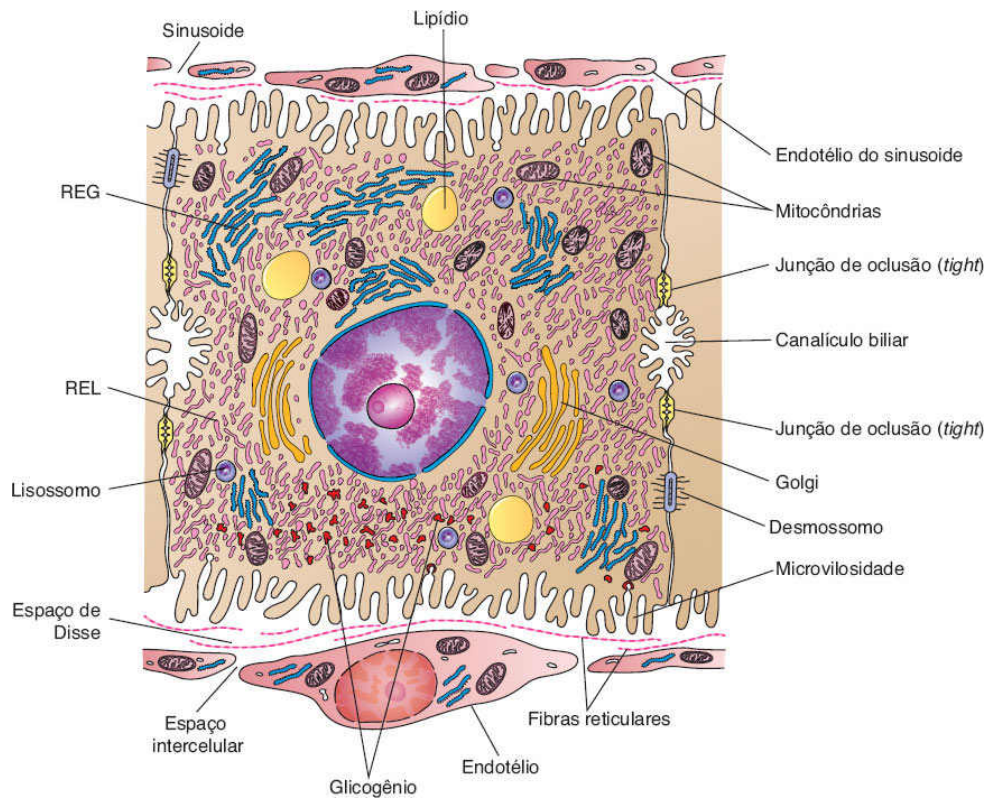



FIGURA 16.13 Ilustração mostrando a ultraestrutura de um hepatócito. Células dos capilares sinusoides também estão demonstradas. REG: retículo endoplasmático granuloso; REL: retículo endoplasmático liso. (10.000×.)

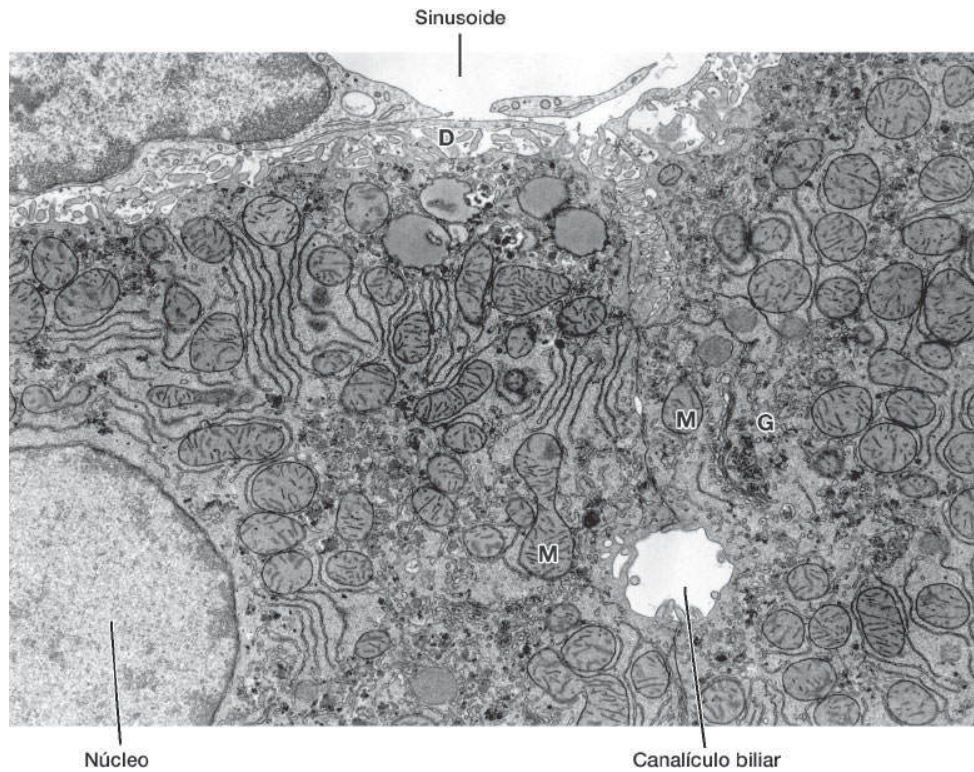



FIGURA 16.14 Micrografia eletrônica do fígado. Observe os dois hepatócitos adjacentes com um canalículo biliar entre eles. Os hepatócitos contêm numerosas mitocôndrias (M) e retículo endoplasmático liso e granuloso. Um complexo de Golgi proeminente (G) está próximo ao canalículo biliar. O sinusoide é revestido por células endoteliais com amplas fenestras abertas. O espaço de Disse (D) é ocupado por numerosos microvilos que se projetam dos hepatócitos. (9.200×. Cortesia de D. Schmucker.)

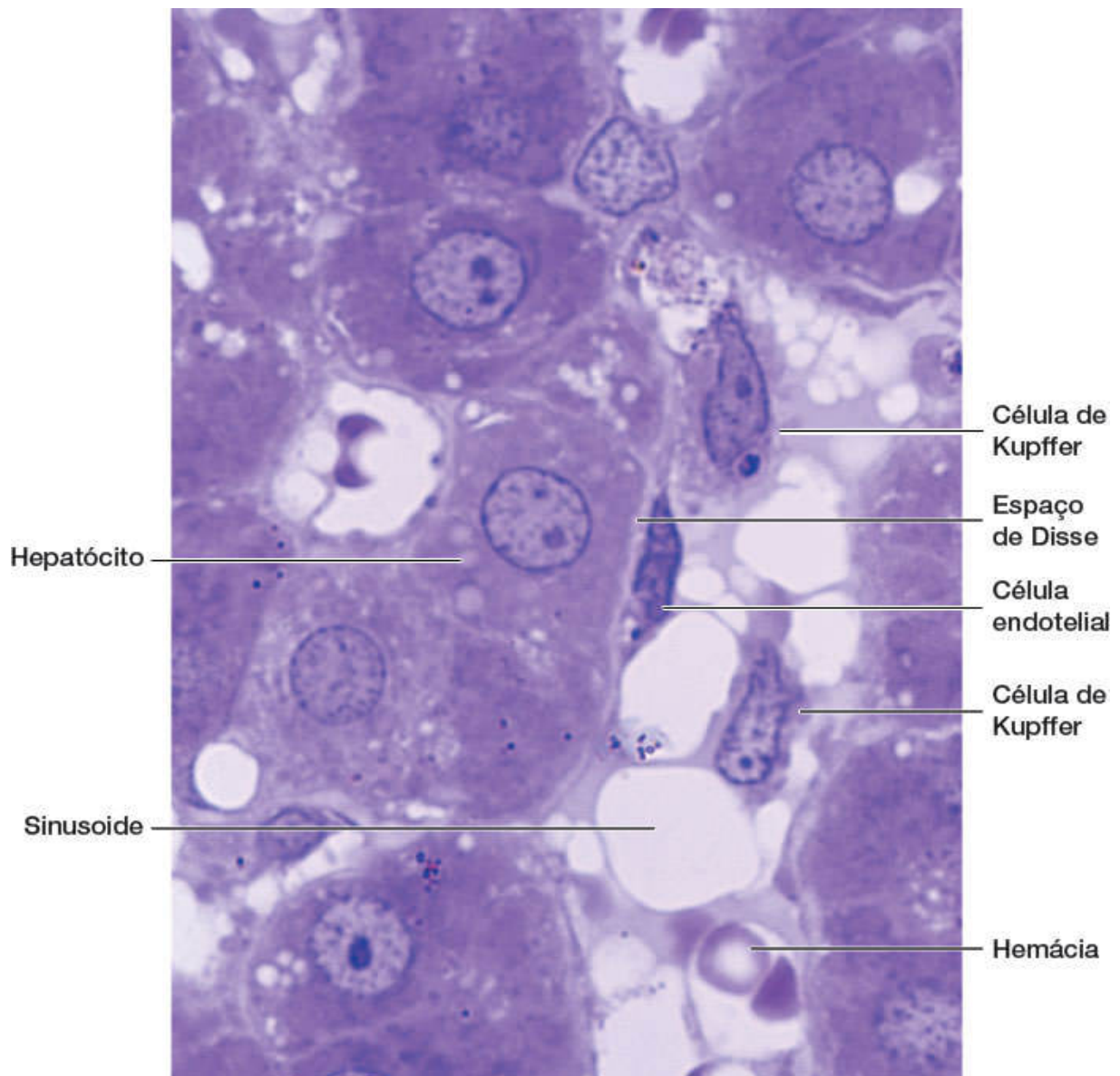



FIGURA 16.15 Fotomicrografia do fígado mostrando capilares sinusoides com suas células endoteliais próximas dos hepatócitos. A pequena fenda entre os hepatócitos e as células endoteliais constitui o espaço de Disse. Células de Kupffer podem ser observadas no interior do sinusoide. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Corte semifino. Grande aumento.)

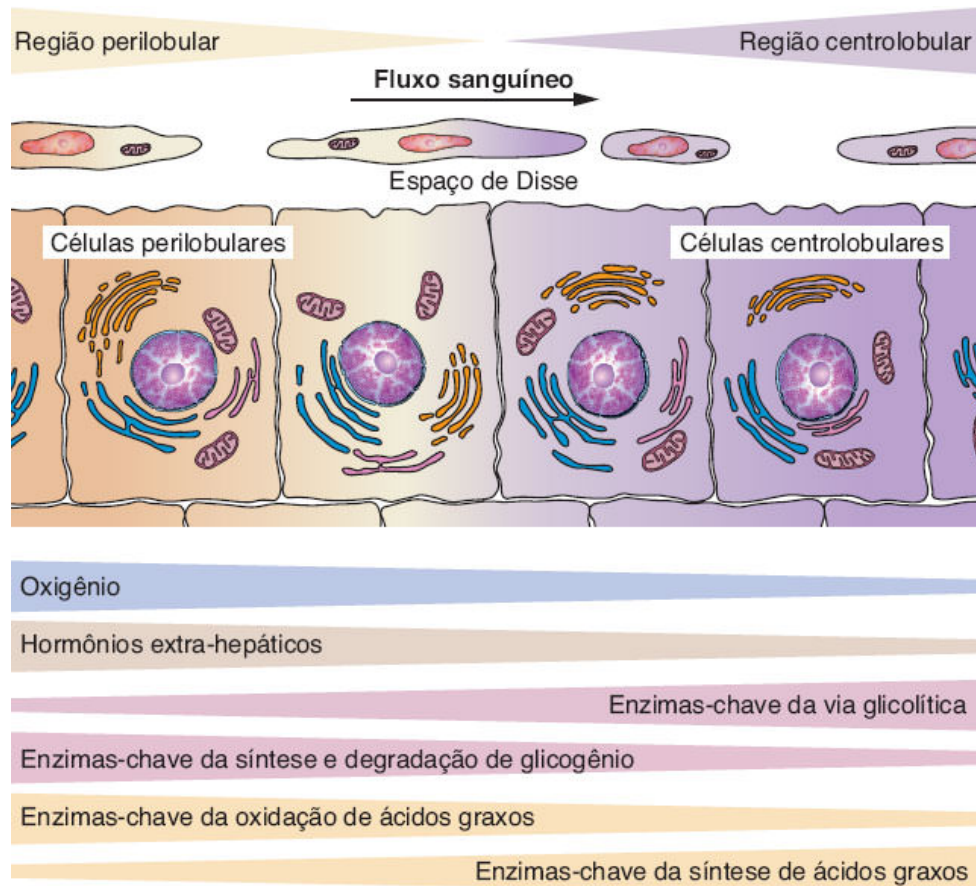



FIGURA 16.16 Heterogeneidade dos hepatócitos nas regiões perilobular e centrolobular. Células na região perilobular são aquelas mais próximas do espaço porta e, consequentemente, as primeiras a alterar o conteúdo do sangue ou a ser afetadas por ele. As próximas são as células na região intermediária, enquanto as células da região centrolobular recebem o sangue já alterado pelas células das regiões anteriores. Por exemplo, após uma refeição, células da periferia dos lóbulos são as primeiras a receber a glicose absorvida e armazená-la em glicogênio. A glicose não captada por essas células é provavelmente utilizada pelas células da região seguinte. No jejum, as células periféricas (perilobulares) seriam as primeiras a responder à queda na glicemia, quebrando glicogênio e liberando glicose para a circulação sanguínea. Nesse processo, células das regiões intermediária e centrolobular não respondem à condição de jejum até que o estoque de glicogênio nas células perilobulares seja depletado. Esse arranjo em zonas é responsável por algumas das diferenças na suscetibilidade dos hepatócitos a diversos agentes nocivos ou em condições patológicas. (Cortesia de A. Brecht.)

O sangue flui da periferia para o centro do lóbulo hepático. Consequentemente, oxigênio e metabólitos, assim como todas as substâncias tóxicas e não tóxicas absorvidas no intestino, alcançam primeiro as células periféricas e, posteriormente, as células centrais dos lóbulos. Essa direção do fluxo sanguíneo explica parcialmente por que o comportamento das células mais periféricas (perilobulares) difere daquele das células mais centrais (centrolobulares) (ver Figura 16.16). Essa dualidade de comportamento dos hepatócitos é particularmente evidente em determinadas patologias, em que alterações podem ser observadas nas células periféricas ou nas células centrais do lóbulo.

► Hepatócito

Hepatócitos são células poliédricas, com seis ou mais superfícies e diâmetro de 20 a 30 μm. Em cortes corados com hematoxilina e eosina (HE), o citoplasma do hepatócito é eosinofílico, principalmente devido ao grande número de mitocôndrias e algum retículo endoplasmático liso. Hepatócitos localizados a distâncias variáveis dos espaços porta mostram diferenças em suas características estruturais, histoquímicas e bioquímicas. A superfície de cada hepatócito está em contato com a parede do capilar sinusoide, através do espaço de Disse, e com a superfície de outros hepatócitos. Sempre que dois hepatócitos se encontram, eles delimitam um espaço tubular entre si conhecido como canalículo biliar (ver Figuras 16.10, 16.13, 16.14 e 16.17 a 16.19). Os canalículos, que constituem a primeira porção do sistema de ductos biliares, são espaços tubulares com cerca de 1 a 2 mm de diâmetro. Eles são delimitados apenas pela membrana plasmática de dois hepatócitos e contêm poucos microvilos em seu

interior (ver Figuras 16.13 e 16.18). As membranas celulares próximas desse canalículo estão unidas firmemente por junções de oclusão (descritas no Capítulo 4). Junções comunicantes do tipo *gap* são frequentes entre os hepatócitos e são importantes na comunicação intercelular, participando do processo de coordenação das atividades fisiológicas dessas células. Os canalículos biliares formam uma rede complexa que se anastomosa progressivamente ao longo das placas do lóbulo hepático, terminando na região do espaço porta (ver Figuras 16.9 e 16.10). Sendo assim, a bile flui progressivamente na direção contrária do sangue, do centro do lóbulo para a sua periferia, onde a bile adentra os dúctulos biliares (canais de Hering) (ver Figuras 16.10 e 16.19), constituídos por células cuboidais. Após uma curta distância, esses canais terminam nos ductos biliares localizados no espaço porta (ver Figuras 16.9, 16.10 e 16.19). Ductos biliares são formados por epitélio cuboide ou colunar e contêm uma bainha distinta de tecido conjuntivo. Esses ductos gradualmente aumentam e se fundem, formando o ducto hepático, que, em seguida, deixa o fígado.

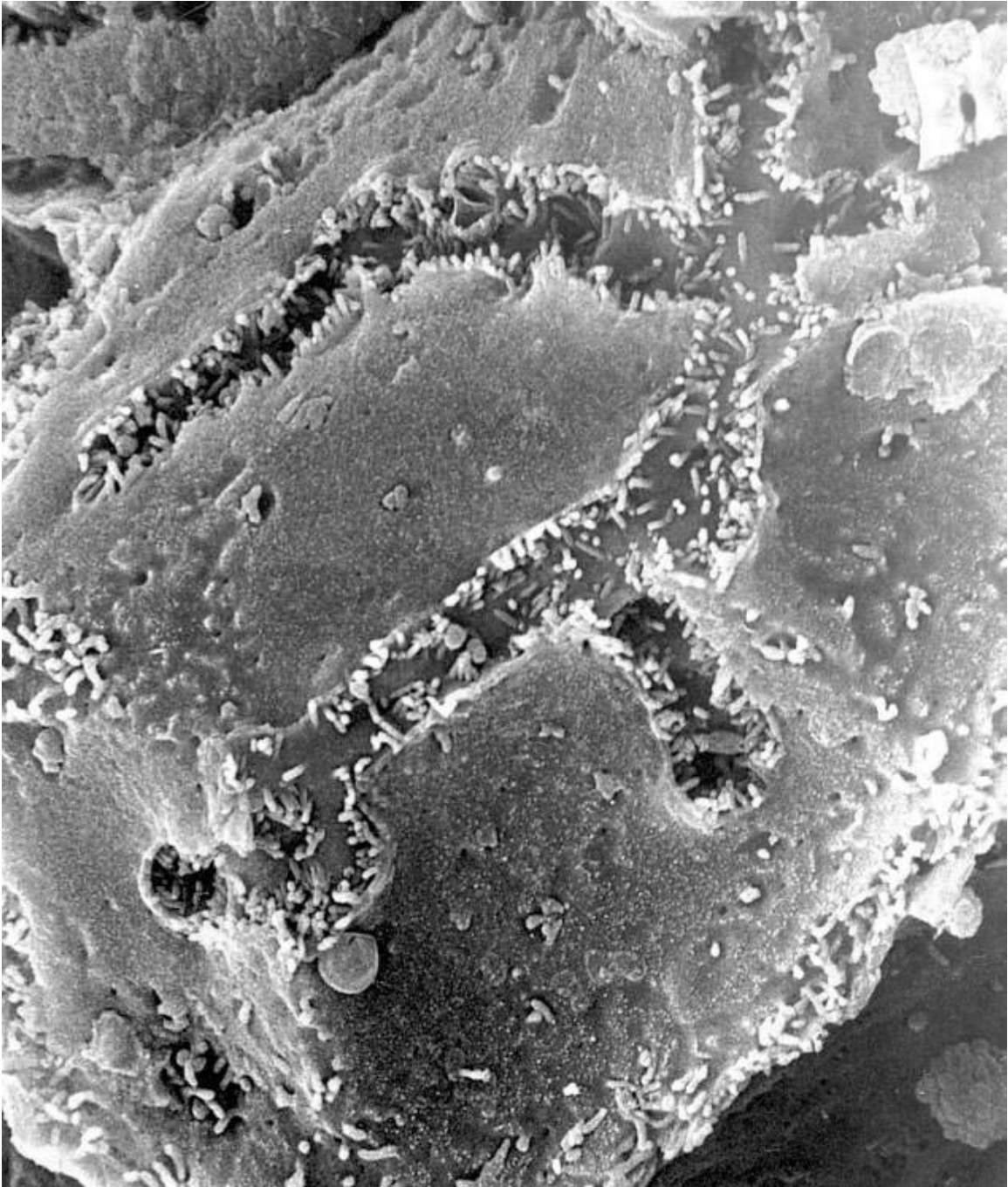



FIGURA 16.17 Micrografia eletrônica de varredura mostrando a ramificação dos canalículos biliares no fígado. Observe os microvilos na superfície interna do canalículo. (Reproduzida, com autorização, de Motta et al., 1978.)

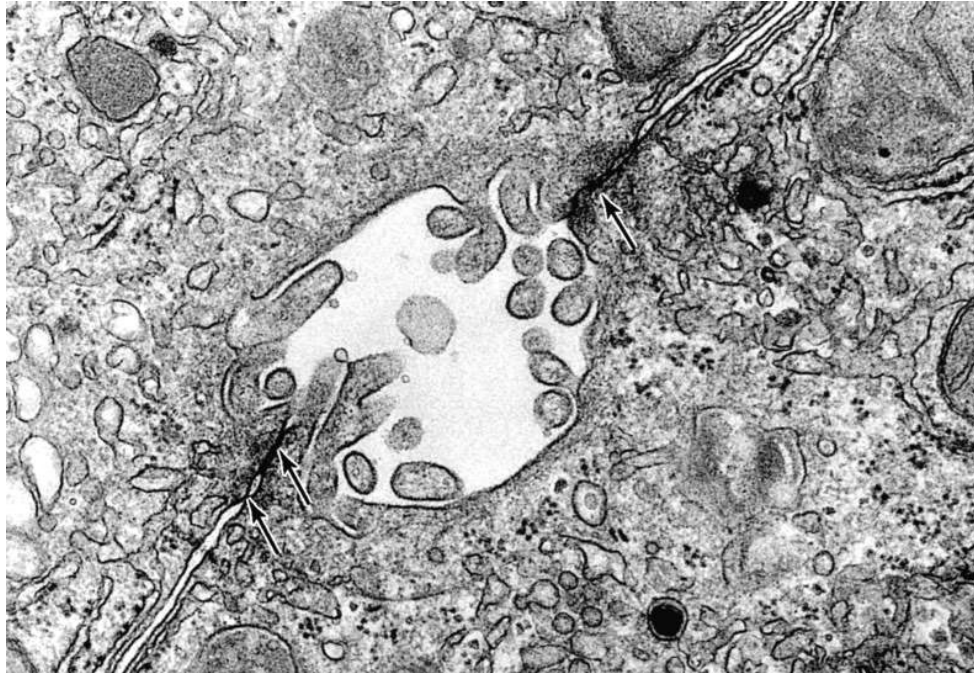



FIGURA 16.18 Micrografia eletrônica mostrando um canalículo biliar em fígado de rato. Observe os microvilos no lúmen e os complexos juncionais (*setas*) que selam este espaço, separando-o do espaço extracelular. (54.000×. Cortesia de S.L. Wissig.)

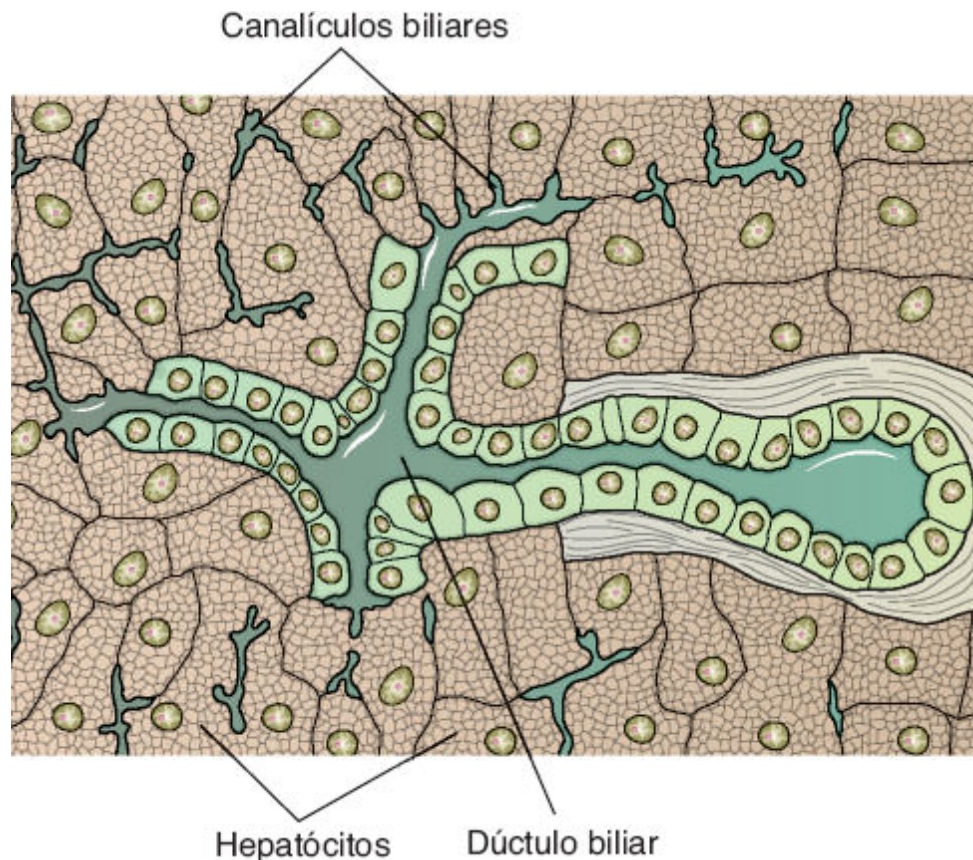



FIGURA 16.19 Ilustração mostrando a confluência dos canalículos biliares e a formação dos dúctulos biliares, que são revestidos por epitélio cúbico simples. Os dúctulos se fundem aos ductos biliares localizados nos espaços porta.

A superfície do hepatócito que está voltada para o espaço de Disse contém muitos microvilos, mas existe sempre um espaço entre eles e a parede do sinusoide (ver Figuras 16.13 e 16.14). O hepatócito tem um ou dois núcleos arredondados, contendo um ou dois nucléolos. Alguns núcleos são poliploides, com múltiplos do número haploide de cromossomos. Núcleos poliploides são caracterizados pelo seu tamanho maior, que é proporcional à ploidia. O hepatócito também contém abundante retículo endoplasmático, tanto liso quanto granuloso (ver Figuras 16.13 e

16.20). Este último forma agregados que se dispersam no citoplasma, os quais são frequentemente denominados corpos basofílicos. Diversas proteínas (p. ex., albumina, fibrinogênio) são sintetizadas em polirribossomos nessas estruturas. Vários processos importantes acontecem no retículo endoplasmático liso (REL), que está distribuído difusamente pelo citoplasma. Essa organela é responsável pelos processos de oxidação, metilação e conjugação requeridos para a inativação ou destoxificação de várias substâncias antes de sua excreção pelo organismo. O REL é um sistema lábil, que reage prontamente às moléculas recebidas pelo hepatócito.

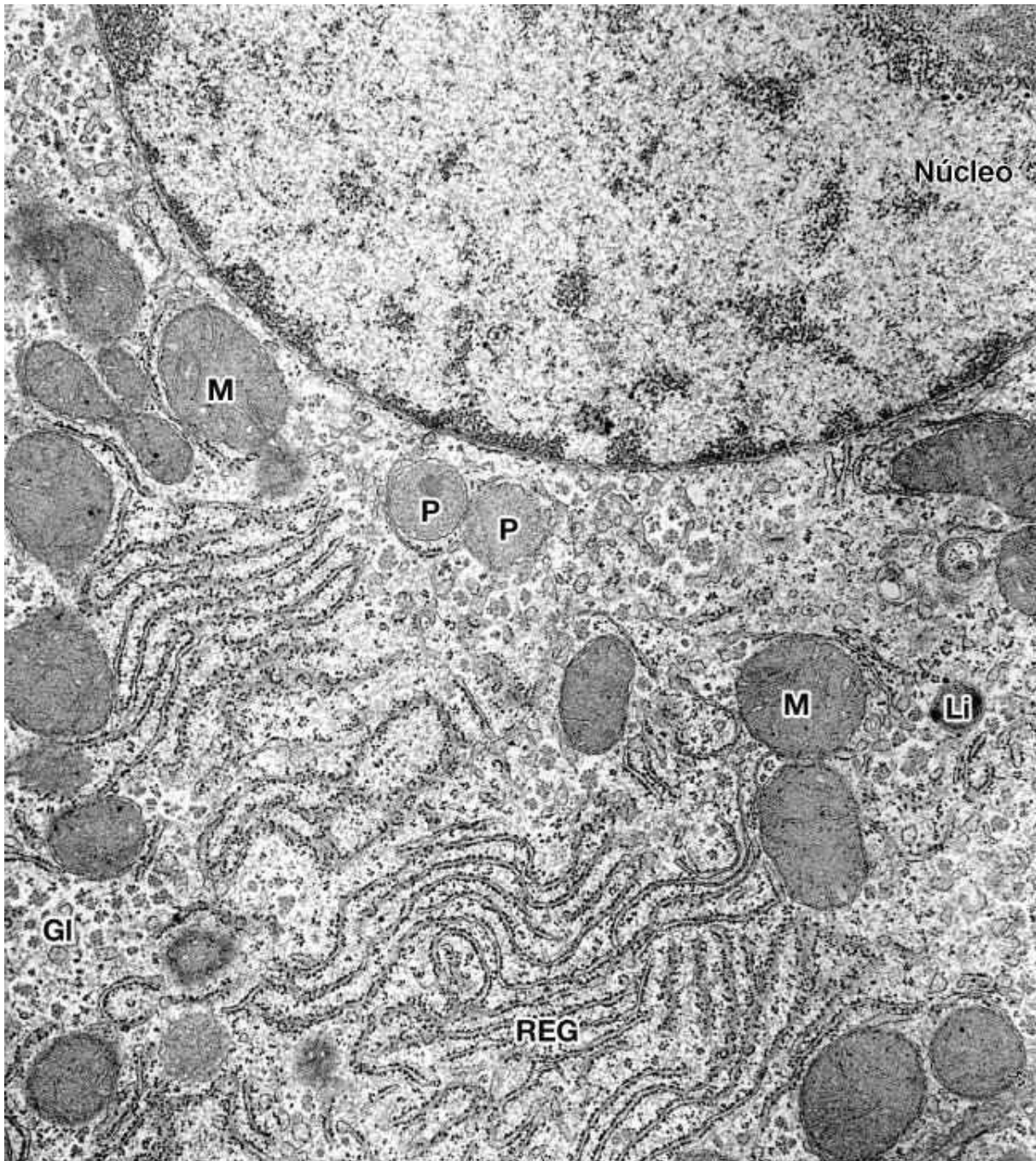



FIGURA 16.20 Micrografia eletrônica mostrando um hepatócito. No citoplasma, abaixo do núcleo, podem ser observadas mitocôndrias (M), retículo endoplasmático granuloso (REG), glicogênio (Gl), lisossomos (Li) e peroxissomos (P). (6.600×.)

Um dos principais processos que acontecem no REL é a conjugação da bilirrubina tóxica e hidrofóbica (insolúvel em água) com o glucuronato pela enzima glucuronil-transferase, para formar o glucuronato de bilirrubina, não tóxico e solúvel em água. Esse conjugado é excretado na bile pelos hepatócitos (Figura 16.21). A bilirrubina resulta principalmente da quebra da hemoglobina e é formada pelo sistema mononuclear fagocitário (que inclui as células de Kupffer dos capilares sinusoides), sendo transportada para os hepatócitos. Quando bilirrubina ou glucuronato de bilirrubina não são excretados, podem ocorrer várias doenças caracterizadas por icterícia (ver Figura 16.21).

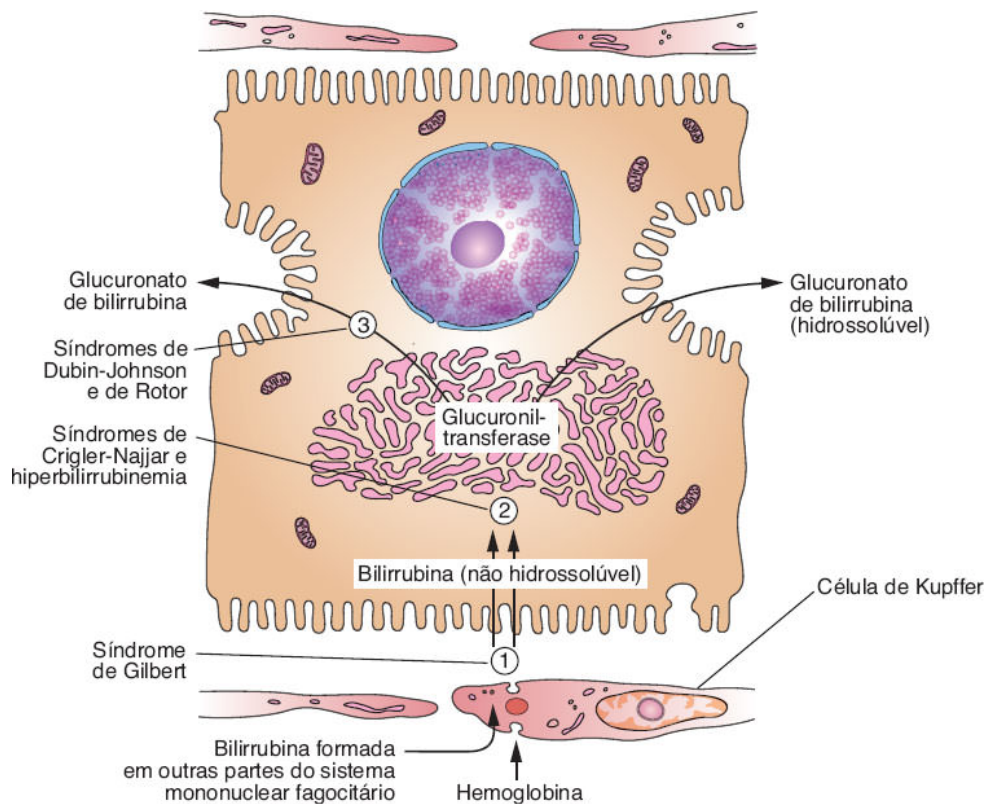



FIGURA 16.21 Secreção de bilirrubina. A bilirrubina, insolúvel em água, é derivada do metabolismo de hemoglobina nos macrófagos. A atividade glucuronil-transferase nos hepatócitos é responsável pela conjugação da bilirrubina com glucuronato no retículo endoplasmático liso, formando um composto solúvel em água, o glucuronato de bilirrubina. Quando a secreção de

bile é bloqueada, a bilirrubina amarela, ou glucuronato de bilirrubina, não é excretada; ela se acumula no sangue, causando a icterícia. Diversos processos incorretos nos hepatócitos podem causar doenças que produzem icterícia: um defeito na capacidade de a célula captar a bilirrubina (*1*); a inabilidade da célula em conjugar bilirrubina, devido a uma deficiência na atividade glucuronil-transferase (*2*); ou problemas na transferência e excreção do glucuronato de bilirrubina para o canalículo biliar (*3*). Uma das causas mais frequentes de icterícia, embora não relacionada com a atividade dos hepatócitos, é a obstrução do fluxo de bile como resultado de cálculos ou tumores.

HISTOLOGIA APLICADA

Uma das causas mais frequentes de icterícia (pigmentos biliares no sangue) em recém-nascidos é o estado subdesenvolvido do retículo endoplasmático liso de seus hepatócitos (hiperbilirrubinemia neonatal). O tratamento atual para esses casos é a exposição à luz azul de lâmpadas fluorescentes comuns, procedimento que transforma a bilirrubina não conjugada em um fotoisômero solúvel em água que pode ser excretado pelos rins.

O hepatócito frequentemente contém glicogênio. Esse polissacarídio aparece ao microscópio eletrônico na forma de agregados elétron-densos no citosol, frequentemente associados ao retículo endoplasmático liso (ver Figuras 16.13 e 16.22). A quantidade de glicogênio no fígado varia de acordo com um ritmo circadiano e também depende do estado nutricional do indivíduo. O glicogênio hepático é um depósito de glicose, sendo mobilizado quando a glicose sanguínea cai abaixo do nível adequado. Dessa

maneira, os hepatócitos contribuem para manter a glicemia estável, representando uma das principais fontes de energia para utilização pelo organismo.

PARA SABER MAIS

O retículo endoplasmático liso participa também da inativação de vários fármacos e substâncias, e isso ocorre por oxidação, metilação ou conjugação. Muitas substâncias são lipofílicas, capazes de atravessar a membrana das células intestinais, e, dessa maneira, podem chegar ao fígado. Nos hepatócitos, essas substâncias se tornam mais hidrofílicas por meio de processos oxidativos. Esses produtos são frequentemente conjugados a glucuronato, sulfato ou glutationa, sendo exportados para o plasma ou a bile por meio de proteínas transportadoras localizadas na membrana dos hepatócitos. Assim, a excreção dessas substâncias ocorre no rim ou no sistema digestório. Como exemplo, a enzima glucuronil-transferase, que conjuga glucuronato a bilirrubina, também promove a conjugação de diversos outros compostos, como esteroides, barbitúricos, anti-histamínicos e anticonvulsivantes. Em certas condições, substâncias que são inativadas no fígado podem induzir aumento no retículo endoplasmático liso do hepatócito, elevando, assim, a capacidade de destoxificação do órgão.

Cada hepatócito contém aproximadamente 2 mil mitocôndrias (ver Figuras 16.14 e 16.20). Outro componente celular frequente é a gotícula lipídica, cuja quantidade varia muito. Os lisossomos do hepatócito são importantes na degradação e renovação das

organelas intracelulares. Assim como os lisossomos, os peroxissomos, abundantes nos hepatócitos, são organelas que contêm enzimas. Algumas das suas funções são: oxidação de ácidos graxos em excesso; quebra do peróxido de hidrogênio gerado por essa oxidação (por meio da atividade da enzima catalase); quebra de purinas em excesso (monofosfato de adenosina [AMP], monofosfato de guanosina [GMP]), com consequente formação de ácido úrico e participação na síntese de colesterol; ácidos biliares e alguns lipídios utilizados para a síntese de mielina. Os complexos de Golgi no hepatócito também são numerosos – até 50 por célula. As funções dessa organela incluem a formação de lisossomos e a secreção de proteínas plasmáticas (p. ex., albumina, proteínas do sistema complemento), glicoproteínas (p. ex., transferrina) e lipoproteínas (p. ex., lipoproteína de muito baixa densidade [VLDL]).

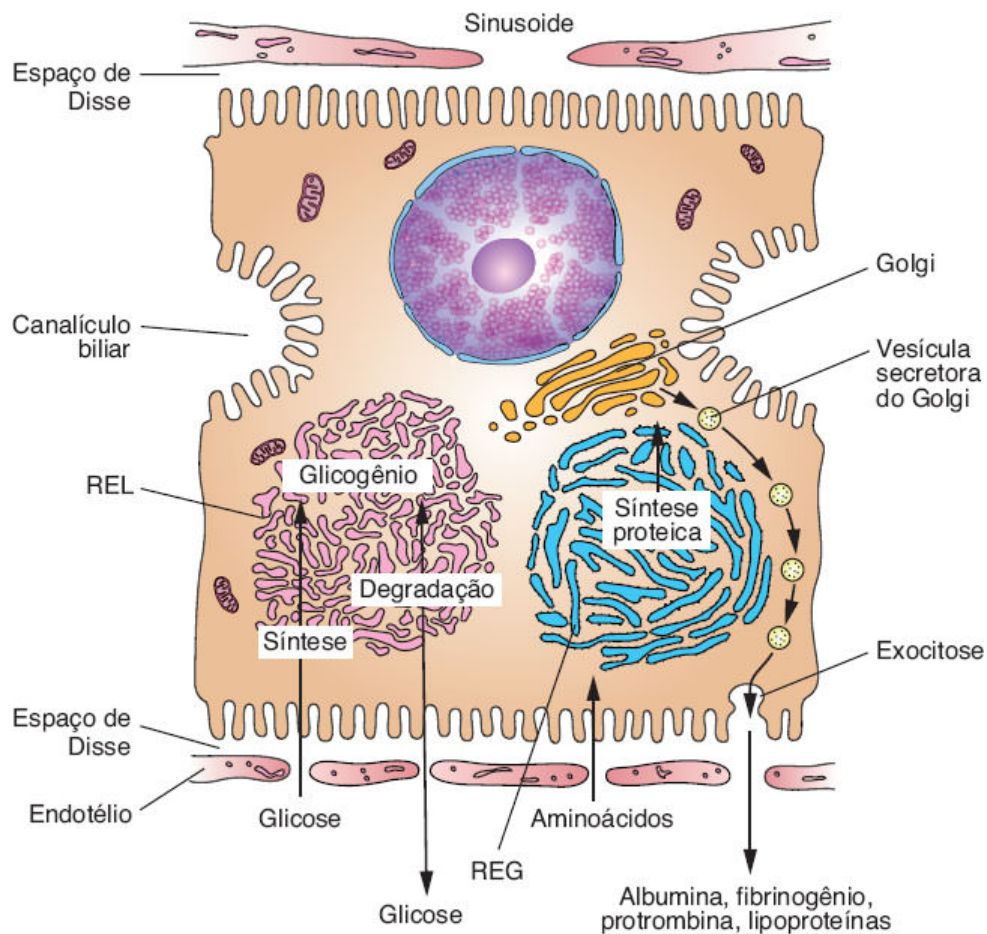



FIGURA 16.22 Síntese proteica e armazenamento de carboidratos no fígado. O carboidrato é armazenado na forma de glicogênio, geralmente associado ao retículo endoplasmático liso (REL). Quando a glicose é necessária, o glicogênio é degradado. Em diversas patologias, a degradação de glicogênio é deprimida, resultando em acúmulos intracelulares anormais de glicogênio. Proteínas produzidas pelos hepatócitos são sintetizadas no retículo endoplasmático granuloso (REG), o que explica por que lesões em hepatócitos ou jejum prolongado levam a uma diminuição na quantidade de albumina, fibrinogênio e protrombina no sangue. O bloqueio dessa função causa diversas complicações, já que muitas dessas proteínas são carreadoras, importantes para a pressão osmótica do sangue e para a coagulação.

HISTOLOGIA APLICADA

Algumas substâncias podem ser tóxicas para o fígado e, frequentemente, lesionam os hepatócitos, causando um quadro clínico que se assemelha ao quadro da hepatite viral, caracterizado por mal-estar súbito e icterícia associada à atividade elevada de aminotransferases. Cada medicamento apresenta um padrão de lesão, dependendo da predominância de lesão aos hepatócitos, do envolvimento do trato biliar ou de reações alérgicas. Uma falência hepática pode ocorrer dentro de 1 semana ou mais do início da doença, principalmente se o paciente persistir na utilização do medicamento após o início dos sintomas.

PARA SABER MAIS

Uma variedade de doenças genéticas que envolvem a função de peroxissomos ocorre em humanos, muitas em virtude de mutações em enzimas dessa organela. Como exemplo, a adrenoleuco-distrofia ligada ao cromossomo X (X-ALD) resulta de uma incapacidade de metabolizar ácidos graxos corretamente, resultando na deterioração das bainhas de mielina dos neurônios. Uma tentativa de encontrar um tratamento efetivo foi tema do filme *O Óleo de Lorenzo* (1992).

O hepatócito é, provavelmente, a célula mais versátil do organismo. Tem funções endócrinas e exócrinas, e também acumula, destoxifica e transporta diversas substâncias. Além de sintetizar proteínas para a sua própria manutenção, o hepatócito produz várias proteínas plasmáticas para exportação, dentre elas

albumina, protrombina, fibrinogênio e lipoproteínas. Essas proteínas são sintetizadas em polirribossomos aderidos ao retículo endoplasmático granuloso. Geralmente, o hepatócito não armazena proteínas em grânulos de secreção no citoplasma, mas secreta continuamente para a circulação sanguínea (ver Figura 16.22). Cerca de 5% da proteína exportada pelo fígado é produzida pelas células de Kupffer; o restante é sintetizado pelos hepatócitos.

A secreção de bile é uma função exócrina, já que os hepatócitos captam do sangue, transformam e excretam vários componentes para o interior dos canalículos biliares. Além de água e eletrólitos, a bile tem outros componentes essenciais: ácidos biliares, fosfolipídios, colesterol e bilirrubina. A secreção de ácidos biliares está ilustrada na Figura 16.23. Cerca de 90% dos ácidos biliares derivam da absorção pelo epitélio intestinal no íleo e são transportados pelo hepatócito, do sangue para o canalículo biliar (recirculação êntero-hepática). Os 10% restantes são sintetizados no retículo endoplasmático liso do hepatócito por meio de conjugação do ácido cólico (sintetizado pelo fígado a partir do colesterol) com os aminoácidos glicina ou taurina, produzindo ácidos glicocólico ou taurocólico, respectivamente. Ácidos biliares desempenham papel importante na emulsificação de lipídios no sistema digestório, facilitando a digestão pelas lipases e sua subsequente absorção.

HISTOLOGIA APLICADA

Proporções anormais de ácidos biliares podem levar à formação de cálculos na vesícula, que podem bloquear o fluxo de bile e provocar icterícia, devido à ruptura das junções oclusivas ao redor dos canalículos biliares.

Lipídios e carboidratos são armazenados no fígado na forma de triglicerídios e glicogênio, respectivamente. Essa capacidade de armazenar metabólitos é importante, porque supre o organismo de substratos energéticos no período entre refeições. O fígado também serve como um importante compartimento de armazenamento de algumas vitaminas, especialmente a vitamina A. Essa vitamina se origina da dieta, chegando ao fígado juntamente com outros lipídios absorvidos na forma de quilomícrons. No fígado, a vitamina A é armazenada nas células de Ito.

O hepatócito também é responsável pela conversão de aminoácidos em glicose, por meio de um processo enzimático complexo denominado gliconeogênese (do grego *glykys*, doce + *neos*, novo + *genesis*, produção). É também o principal local de desaminação de aminoácidos, processo que resulta na produção de ureia, que é transportada para os rins pelo sangue, sendo excretada na urina.

► Regeneração hepática

Apesar de ter um ritmo lento de renovação celular, o fígado apresenta uma capacidade de regeneração extraordinária. Em alguns animais, a perda de tecido hepático por remoção cirúrgica ou pela ação de substâncias tóxicas dispara um mecanismo pelo qual os hepatócitos começam a se multiplicar, continuando até que a massa original de tecido tenha sido restaurada. Em humanos, essa capacidade é consideravelmente restrita, mas sua importância reside no fato de que partes de um fígado podem ser utilizadas em transplantes cirúrgicos.

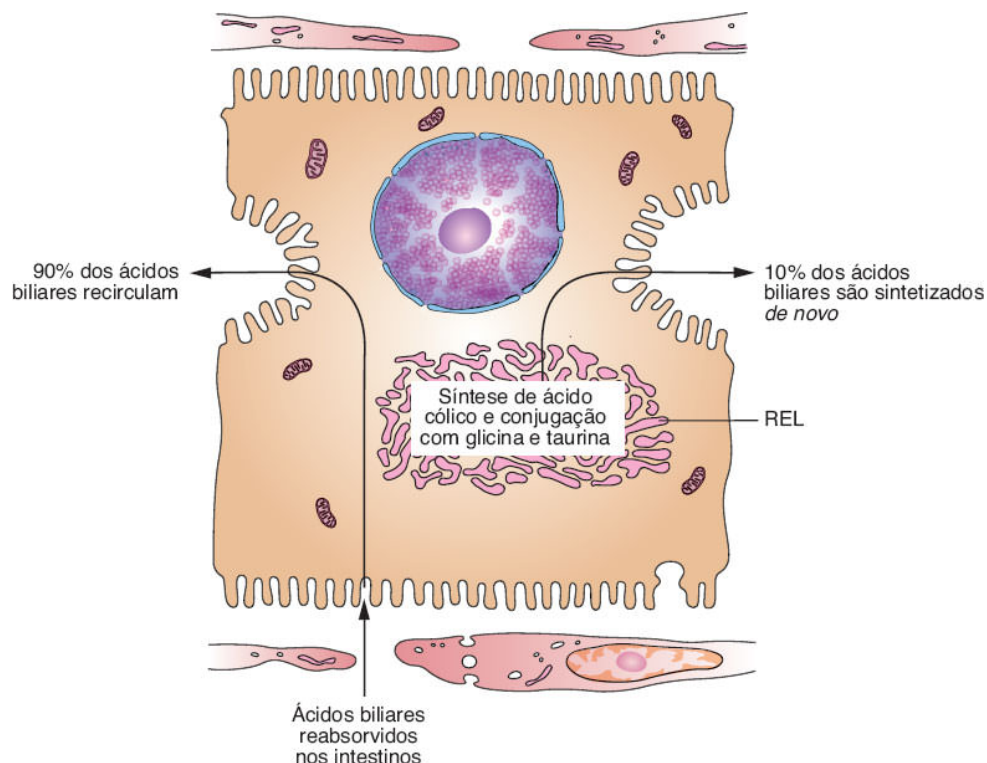



FIGURA 16.23 Mecanismo de secreção dos ácidos biliares. Cerca de 90% dos ácidos biliares são captados pelo epitélio intestinal e transportados para o fígado. Os 10% restantes são sintetizados no fígado pela conjugação do ácido cólico com os aminoácidos glicina e taurina. Esse processo ocorre no retículo endoplasmático liso (REL).

HISTOLOGIA APLICADA

O fígado regenerado é geralmente bem organizado, exibindo o arranjo lobular típico e, consequentemente, função normalizada. No entanto, quando os hepatócitos são repetidamente agredidos durante um longo período, sua multiplicação é seguida de um aumento significativo na quantidade de tecido conjuntivo. Em vez da organização normal dos lóbulos hepáticos, ocorre a formação de nódulos de

diferentes tamanhos, muitos dos quais são visíveis a olho nu. Esses nódulos são compostos por massa central de hepatócitos em arranjo desordenado, circundada por grande quantidade de tecido conjuntivo denso. Essa desorganização, denominada cirrose, é um processo progressivo e irreversível, levando à falência do órgão e, frequentemente, ao óbito. Trata-se de uma fibrose difusa, que afeta todo o fígado, resultante de diversas condições que acometem a arquitetura hepática.

A cirrose pode ocorrer como consequência de lesões progressivas e duradouras aos hepatócitos, provocadas por agentes variados, como etanol, fármacos ou outros agentes químicos, além de hepatite viral (principalmente tipos B, C ou D) e doença hepática autoimune.

Em algumas regiões do mundo, a infecção pelo parasito intestinal *Schistosoma* é uma causa frequente de cirrose. Ovos desse parasito são transportados pelo sangue venoso e ficam retidos nos sinusoides hepáticos, lesionando os hepatócitos.

A lesão hepática produzida pelo álcool é responsável por muitos dos casos de cirrose, porque o etanol é metabolizado primariamente no fígado. Alguns dos supostos mecanismos patogênicos na lesão hepática induzida pelo álcool são a formação de radicais livres (provavelmente devido à peroxidação lipídica) e a geração de acetaldeído, citocinas pró-inflamatórias e citocinas com ação fibrogênica. O etanol também altera a regeneração hepática por meio de um mecanismo ainda não conhecido, favorecendo o desenvolvimento da cirrose.

TRATO BILIAR

A bile produzida pelos hepatócitos flui através de canalículos biliares, dúctulos biliares (canais de Hering) e ductos biliares. Essas estruturas se fundem gradualmente, formando uma rede que converge para formar os ductos hepáticos direito e esquerdo, os quais se fundem para formar o ducto hepático. Este, após receber o ducto cístico proveniente da vesícula biliar, continua até o duodeno como ducto colédoco ou ducto biliar comum.

Os ductos hepático, cístico e biliar comum são revestidos por uma camada mucosa com epitélio colunar simples. A lâmina própria é delgada e circundada por uma camada discreta de músculo liso. Essa camada muscular se torna mais espessa próximo ao duodeno e, finalmente, na porção intramural, forma um esfíncter que regula o fluxo de bile (esfíncter de Oddi).

► Vesícula biliar

A vesícula biliar é um órgão oco, com formato de pera, aderido à superfície inferior do fígado. Pode armazenar de 30 a 50 ml de bile. A parede da vesícula consiste em uma camada mucosa composta de epitélio colunar simples e lâmina própria, uma camada de músculo liso, uma camada de tecido conjuntivo perimuscular e uma membrana serosa (Figura 16.24).

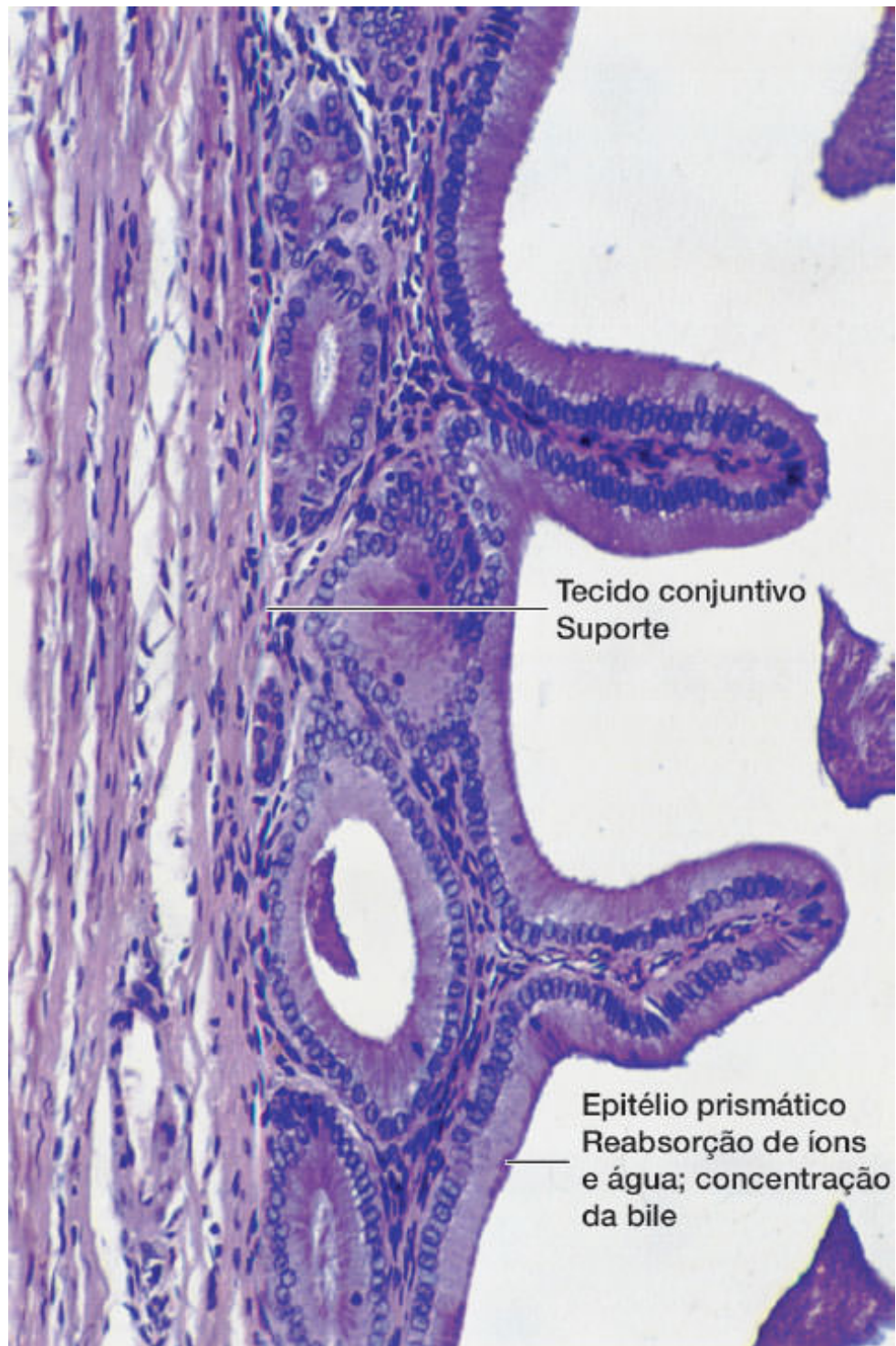



FIGURA 16.24 Corte de vesícula biliar com seu epitélio cilíndrico e reentrâncias epiteliais repousando sobre tecido conjuntivo. Esse epitélio tem um sistema transportador de cloreto de sódio na direção do tecido conjuntivo, que cria uma diferença osmótica, responsável pela concentração da bile. (Pequeno aumento.)

A camada mucosa contém pregas abundantes que são particularmente evidentes quando a vesícula está vazia. As células epiteliais são ricas em mitocôndrias e têm núcleo localizado no terço basal (Figura 16.25). Todas essas células são capazes de secretar pequenas quantidades de muco. Glândulas mucosas tubuloacinosas situam-se próximo ao ducto cístico e são responsáveis pela secreção da maior parte do muco existente na bile.

A principal função da vesícula biliar é armazenar bile, concentrá-la por meio da absorção de água e secretá-la no sistema digestório quando necessário. Esse processo depende de um mecanismo de transporte ativo de sódio no epitélio de revestimento da vesícula. A contração da musculatura lisa da vesícula é induzida pela colecistoquinina, hormônio produzido por células enteroendócrinas do intestino delgado (células I). A secreção de colecistoquinina, por sua vez, é estimulada por nutrientes no intestino delgado, particularmente por ácidos graxos da dieta.

HISTOLOGIA APLICADA

Tumores das glândulas digestivas

Muitos tumores malignos do fígado derivam do parênquima hepático ou das células epiteliais dos ductos biliares. A patogênese do carcinoma hepatocelular não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que esteja associada a diversos distúrbios adquiridos, como, por exemplo, hepatite viral crônica (B ou C), cirrose etc. No pâncreas exócrino, muitos tumores originam-se das células epiteliais dos ductos; a taxa de mortalidade associada a esses tumores pancreáticos é elevada.

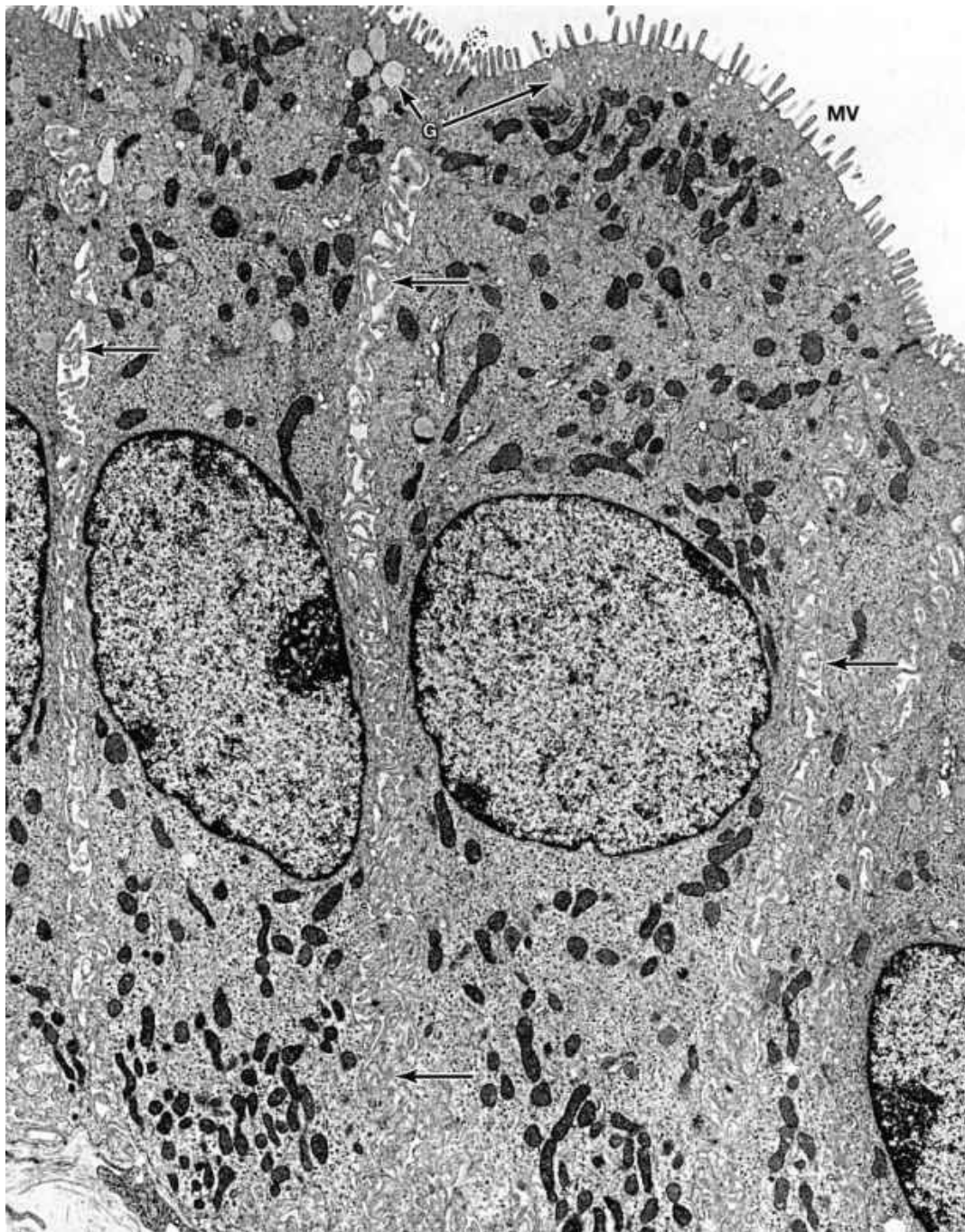



FIGURA 16.25 Micrografia eletrônica mostrando a vesícula biliar de preá. Observe as microvilosidades (MV) na superfície das células e os grânulos de secreção (G) contendo muco. As *setas* indicam os espaços intercelulares. Essas células epiteliais transportam íons sódio e cloreto do lúmen para o tecido conjuntivo subjacente. A água segue esses íons passivamente, tornando a bile mais concentrada. (5.600×.)

BIBLIOGRAFIA

Pâncreas e glândulas salivares

Cook DI, Van Lennep EW, Roberts ML et al. Secretion by the major salivary glands. In: Johnson LR (Ed.). Physiology of the gastrointestinal tract. 3. ed. v. 2. New York: Raven Press; 1994.

Lowe ME. The structure and function of pancreatic enzymes. In: Johnson LR (Ed.). Physiology of the gastrointestinal tract. 3. ed. v. 2. New York: Raven Press; 1994.

Mason DK, Chisholm DM. Salivary glands in health and disease. Philadelphia: Saunders; 1975.

McDaniel ML, Kwon G, Hill JR et al. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. Proc Soc Exp Biol Med. 1996; 211(1):24-32.

Fígado e trato biliar

Bourne G. An introduction to functional histology. London: Churchill; 1953.

Geerts A et al. Fat-storing (Ito) cell biology. In: Arias IM, Boyer JL (Eds.). The liver: biology and pathobiology. New York: Raven Press; 1994.

Gerber MA, Swan NT. Histology of the liver. Am J Surg Pathol. 1987; 11:709.

Ito T, Shibasaki S. Electron microscopic study on the hepatic sinusoidal wall and the fat-storing cells in the normal human liver. Arch Histol Jpn. 1968; 29(2):137-92.

Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349(5):474-85.

Maddrey WC. Alcohol-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000; 4(1):115-31.

Motta PM, Fujita T, Muto M. The liver: an atlas of scanning electron microscopy. Tokyo; New York: Igaku-Shoin; 1978.

Questões múltipla escolha

1) **Sobre as glândulas salivares é incorreto dizer que:**

a) São glândulas de função mista com secreção exócrina e endócrina

b) As glândulas maiores são: parótida, submandibular e sublingual

c) Existem dois tipos de células secretoras: serosas e mucosas, que secretam respectivamente proteínas e glicoproteínas

d) As células mioepiteliais estão associadas à porção secretora e aos ductos

e) A porção secretora desemboca no ducto intercalar, formado por células com muitas invaginações da membrana plasmática basal

2) Quais alternativas associam corretamente a glândula com suas características e funções?

a) Submandibular, sublingual e parótida

b) Glândula acinosa composta com células serosas responsáveis pela secreção de amilase; glândula tubuloacinosa composta com predomínio de secreção serosa; glândula tubuloacinosa composta com predomínio de secreção mucosa

c) Parótida, submandibular e sublingual

d) Glândula tubuloacinosa composta com predomínio de secreção mucosa; glândula acinosa composta com células serosas responsáveis pela secreção de amilase; glândula tubuloacinosa composta com predomínio de secreção serosa

e) Todas as glândulas são tubuloacinosas e apresentam secreção serosa e mucosa

3) Sobre o pâncreas é correto dizer que:

a) É uma glândula mista com secreção exócrina e endócrina

b) Na porção exócrina, os ductos intercalares se iniciam no lúmen do ácino seroso, em células denominadas centroacinosas

c) As células serosas produzem diversas pré-enzimas que serão ativadas no lúmen intestinal

d) O controle da secreção exócrina depende de dois hormônios: insulina e glucagon

e) A secreção rica em água e íons (células dos ductos) e a secreção das pré-enzimas (células serosas) são reguladas de modo diferente

4) Assinale alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O fígado é uma interface entre o sistema digestório e o sangue, porque os nutrientes absorvidos no intestino chegam ao fígado pela artéria hepática

b) O fígado está dividido em lóbulos, porque é formado por massas de hepatócitos que em alguns animais são divididas por tecido conjuntivo

c) Na periferia dos lóbulos encontram-se os espaços porta, nos quais observam-se ramos da artéria hepática, veia porta, vasos linfáticos e ductos biliares

d) Os hepatócitos estão em contato direto com o sangue, porque os capilares sinusoides passam pelo tecido conjuntivo sob as células

e) As células de Kupffer e as células de Ito são importantes no metabolismo do fígado, porque fazem fagocitose e armazenam lipídios, respectivamente

5) Sobre a circulação hepática é incorreto dizer que:

a) O sangue venoso proveniente do intestino delgado chega pela veia porta

b) A partir do espaço porta vênulas e arteríolas se capilarizam nos sinusoides, onde ocorre mistura de sangue arterial e venoso

c) O trajeto do sangue ocorre do espaço porta para a veia centrolobular, na qual desembocam os sinusoides

d) Em termos de distribuição, os hepatócitos próximos ao espaço porta recebem menos substâncias tóxicas e mais oxigênio, enquanto aqueles mais centrais recebem mais substâncias tóxicas e menos oxigênio

e) As veias centrolobulares confluem para as veias sublobulares e daí para as veias hepáticas

6) Associe as alternativas sobre características morfológicas e funções dos hepatócitos:

a) Membrana plasmática, retículo endoplasmático liso, mitocôndrias, peroxissomos, complexo de Golgi

b) Canalículo biliar, metabolismo energético de glicose, oxidação de ácidos graxos e quebra de peróxido de hidrogênio, finalização da síntese de proteínas plasmáticas, desintoxicação de substâncias

c) Canalículo biliar, desintoxicação de substâncias, metabolismo energético de glicose, oxidação de ácidos graxos e quebra de peróxido de hidrogênio, finalização da síntese de proteínas plasmáticas

d) Retículo endoplasmático liso, mitocôndrias, peroxissomos, complexo de Golgi, membrana plasmática

e) Todas as estruturas fazem parte da via biossintética na célula

17 SISTEMA RESPIRATÓRIO

INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é constituído pelos pulmões e por um sistema de tubos que comunicam estes órgãos com o meio exterior. Distinguem-se no sistema respiratório duas porções com atividades funcionais distintas (Figura 17.1):

- Porção condutora: formada por uma sequência de ductos extra e intrapulmonares – fossas nasais, nasofaringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos. Além de facultar a passagem de ar, a porção condutora purifica, umedece e aquece o ar inspirado, funções importantes para proteger o delicado revestimento dos alvéolos pulmonares. A fim de assegurar a passagem contínua de ar pela porção condutora, é necessário manter o seu lúmen constantemente aberto. Para essa finalidade, a parede da porção condutora contém componentes que lhe proporcionam suporte estrutural, flexibilidade e extensibilidade. Conforme o local da porção condutora, esses componentes consistem em um ou vários dos seguintes tecidos: osso, cartilagem, tecido conjuntivo e tecido muscular liso
- Porção respiratória: é o segmento constituído por bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. Todos esses segmentos são intrapulmonares, sendo que a maior parte do volume pulmonar é constituída pelos alvéolos. Nesses locais ocorrem as trocas de gases entre o sangue e o ar. Os alvéolos são espaços delimitados por paredes muito delgadas através das quais ocorre a troca do gás carbônico (CO_2) do sangue pelo oxigênio (O_2) do ar inspirado.

EPITÉLIO RESPIRATÓRIO

A maior parte da porção condutora é revestida internamente por um epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com muitas células caliciformes, denominado epitélio respiratório (Figura 17.2). Apesar de sua denominação, ele não participa das trocas gasosas entre o sangue e o ar alveolar. O epitélio respiratório típico consiste em cinco tipos celulares, identificáveis ao microscópio eletrônico. Como se trata de um epitélio pseudoestratificado, as células têm alturas diferentes, mas todas se apoiam na lâmina basal do epitélio.

O tipo mais abundante é a célula colunar ciliada. Cada uma tem cerca de 300 cílios na sua superfície apical (ver Figuras 17.2 e 17.3), e junto aos corpúsculos basais dos cílios há numerosas mitocôndrias, que fornecem trifosfato de adenosina (ATP) para os batimentos ciliares.

Em termos quantitativos, seguem-se, em segundo lugar, as células caliciformes (ver Figura 17.2), secretoras de muco e descritas no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*. A região apical dessas células contém numerosas gotículas de muco composto de glicoproteínas.

As demais células colunares deste epitélio são conhecidas como células em escova (*brush cells*), em virtude dos numerosos microvilos existentes em suas superfícies apicais (Figura 17.4). Na base dessas células, consideradas receptores sensoriais, há terminações nervosas aferentes.

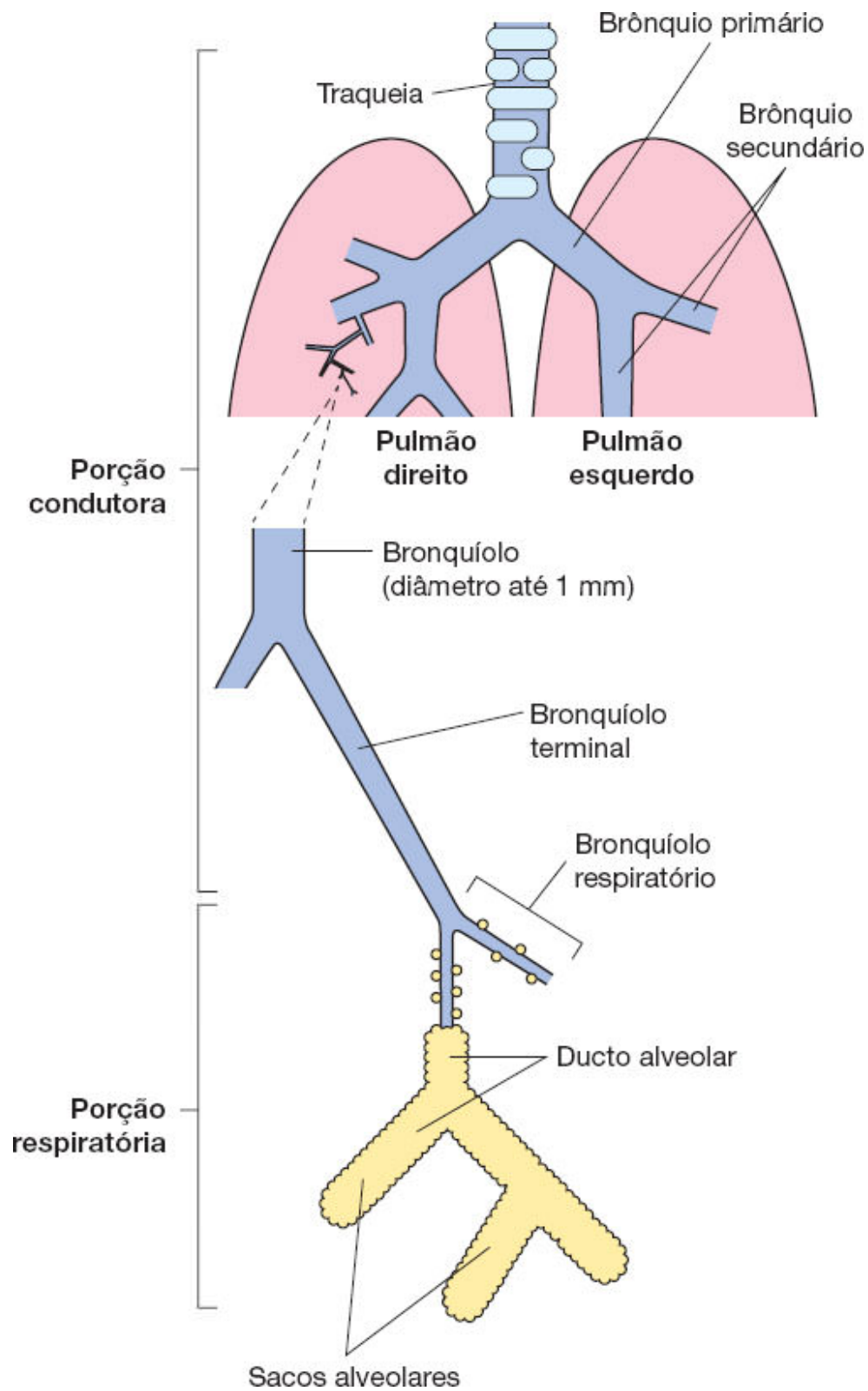



FIGURA 17.1 Esquema simplificado da porção condutora e parte da porção respiratória do sistema respiratório. Por motivos didáticos, as proporções entre as

estruturas não foram mantidas.

Existem ainda as células basais, que são pequenas e arredondadas, também apoiadas na lâmina basal, mas que não se estendem até a superfície livre do epitélio. Elas são células-tronco que se multiplicam continuamente por mitose e originam os demais tipos celulares do epitélio respiratório.

Finalmente, existem as células granulares, semelhantes às basais, mas que contêm numerosos grânulos com diâmetro de 100 a 300 nm, os quais, vistos ao microscópio eletrônico de transmissão, apresentam a parte central mais densa aos elétrons. Estudos histoquímicos mostraram que as células granulares pertencem ao sistema neuroendócrino difuso (ver Capítulo 4).

HISTOLOGIA APLICADA

A síndrome dos cílios imóveis, que causa esterilidade no homem e infecção crônica das vias respiratórias em ambos os sexos, deve-se à imobilidade ou a defeitos dos batimentos dos cílios e flagelos. Uma das causas da síndrome é uma deficiência genética na proteína dineína, presente nos cílios e microtúbulos, e que é importante para o deslizamento dos microtúbulos, responsável pelo movimento dos cílios (ver Capítulo 2, *Introdução ao Estudo das Células | Citoplasma*).

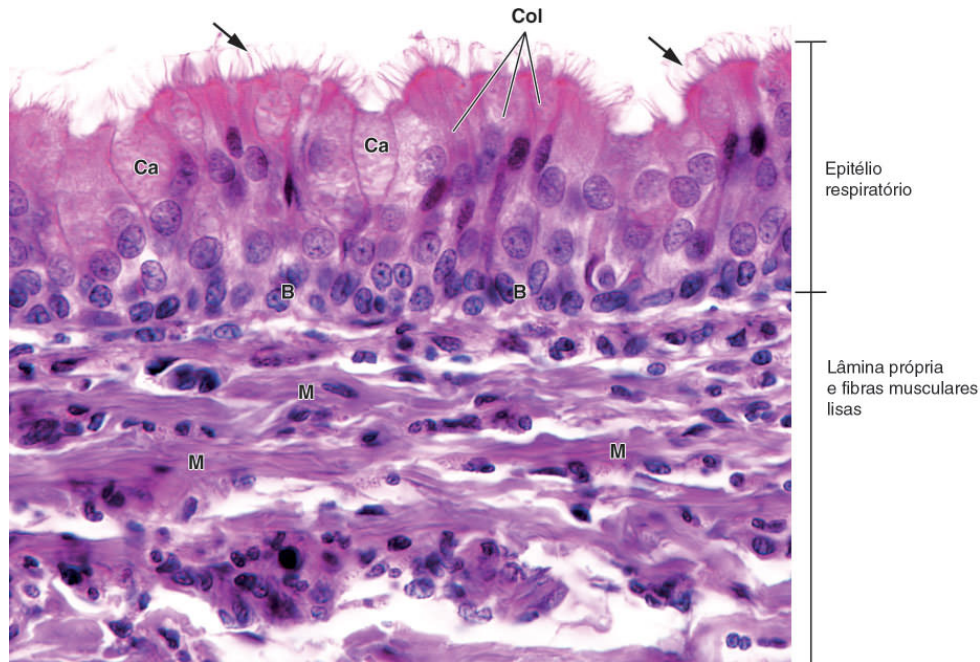



FIGURA 17.2 Epitélio pseudoestratificado colunar ciliado com células caliciformes, também denominado epitélio respiratório. As principais células presentes na figura são as colunares ciliadas (Col), caliciformes (Ca) e basais (B). As *setas* indicam cílios. Abaixo do epitélio, há feixes de fibras musculares lisas (M). (Hematoxilina-eosina [HE]. Grande aumento.)

ATIVIDADE DE DEFESA DA PORÇÃO CONDUTORA

Devido ao trânsito de ar no seu interior, o sistema respiratório está diretamente exposto ao meio externo. Sua mucosa é uma interface do meio interno com o ar inspirado e protege o organismo contra as impurezas do ar por meio de vários mecanismos de defesa, existentes principalmente na porção condutora.

As inúmeras células caliciformes do epitélio respiratório, junto com pequenas glândulas situadas na mucosa dos tubos, secretam uma grande quantidade de muco para o lúmen dos tubos da porção

respiratória. Esse muco deposita-se sobre a superfície do epitélio em forma de uma lâmina, que é continuamente deslocada por batimento ciliar ao longo do lúmen em direção à faringe. Grande parte das partículas de poeira e microrganismos presentes no ar adere a essa lâmina de muco e não alcança os alvéolos, que são uma região frágil do sistema respiratório.

Outro mecanismo importante de defesa contra antígenos vindos do meio externo é representado por uma barreira de linfócitos. Essa barreira compreende uma camada de linfócitos isolados dispersos abaixo do epitélio, além de nódulos linfáticos e linfonodos distribuídos na mucosa ou externamente aos tubos da porção condutora do sistema respiratório.

Além dos linfócitos, a mucosa da porção condutora apresenta grande quantidade de plasmócitos e macrófagos. As áreas da lâmina própria que contêm nódulos linfáticos são recobertas por células M semelhantes às descritas nos Capítulos 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*, e 15, *Sistema Digestório*. São células que captam antígenos, transferindo-os para um compartimento abaixo da célula, onde têm acesso macrófagos e linfócitos. Esses linfócitos migram, levando para linfonodos informações sobre as macromoléculas antigênicas, que podem fazer parte de um microrganismo.

HISTOLOGIA APLICADA

Em vários locais da mucosa da porção respiratória, desde as cavidades nasais até a laringe, existem áreas de epitélio estratificado pavimentoso, em vez do epitélio respiratório. O epitélio estratificado pavimentoso é encontrado nas regiões diretamente expostas ao fluxo de ar e à possibilidade de

abrasão (p. ex., orofaringe, epiglote, cordas vocais). Esse tipo de epitélio oferece uma proteção melhor ao atrito do que o epitélio respiratório. Quando ocorrem modificações na corrente de ar e no direcionamento de substâncias abrasivas do ambiente, determinadas áreas do epitélio pseudoestratificado colunar se transformam em epitélio estratificado pavimentoso. Nos tabagistas ocorre aumento no número das células caliciformes e redução da quantidade de células ciliadas. O aumento da produção de muco nos fumantes facilita a retenção mais eficiente de poluentes; porém, a redução das células ciliadas devido ao excesso de CO_2 produzido pelos cigarros resulta na diminuição do movimento da camada de muco, o que frequentemente leva à obstrução parcial dos ramos mais finos da porção condutora do sistema respiratório.

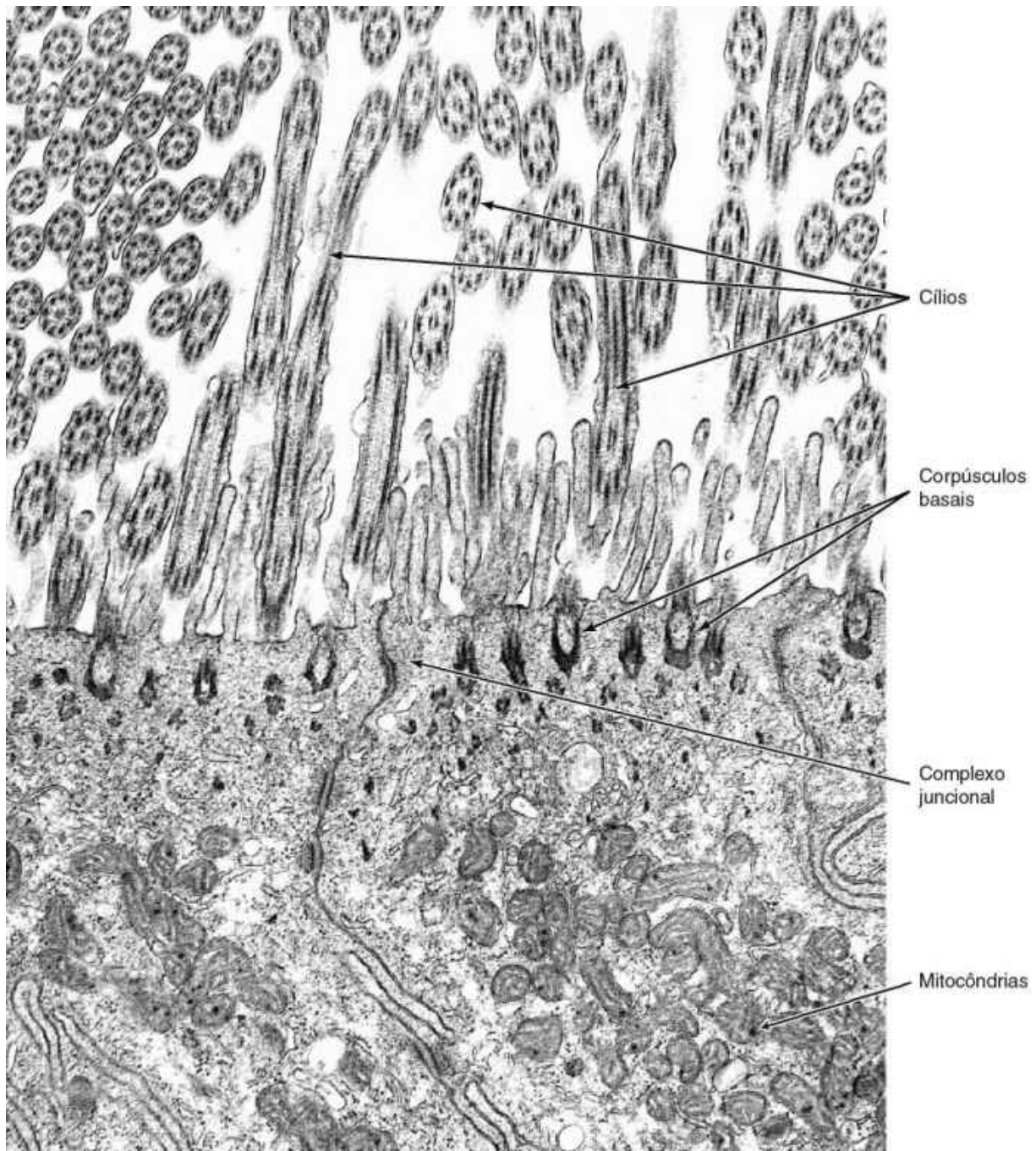



FIGURA 17.3 Células colunares ciliadas observadas por microscopia eletrônica de transmissão. Observe os microtúbulos dos cílios cortados transversal e obliquamente. Na região apical das células, há corpúsculos basais dos cílios. Próximo aos corpúsculos basais há muitas mitocôndrias. Um complexo juncional está presente entre duas células adjacentes. (Aproximadamente 10.000×.)

FOSSAS NASAIS

São revestidas por uma mucosa cuja estrutura difere segundo a região considerada. Nas fossas nasais, há três regiões: o vestíbulo, a área respiratória e a área olfatória.

► Vestíbulo e área respiratória

O vestíbulo é a porção mais anterior e dilatada das fossas nasais; sua mucosa é a continuação da pele do nariz; porém, o epitélio estratificado pavimentoso da pele logo perde sua camada de queratina, e o tecido conjuntivo da derme dá origem à lâmina própria da mucosa. Os pelos (vibrissas) e a secreção das glândulas sebáceas e sudoríparas existentes no vestíbulo constituem uma barreira à penetração de partículas grosseiras nas vias respiratórias. Parte das partículas de poeira e microrganismos adere à camada de muco que se distribui sobre o epitélio e não é transportada para outras regiões do sistema respiratório.

A área respiratória compreende a maior parte das fossas nasais. A mucosa dessa região é recoberta por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, com muitas células caliciformes (o epitélio respiratório, já descrito). Nesse local, a lâmina própria contém glândulas mistas (serosas e mucosas).

Assim como no vestíbulo, a secreção mucosa produzida pelas glândulas mistas e pelas células caliciformes forma uma lâmina sobre o epitélio, que prende microrganismos e partículas inertes.

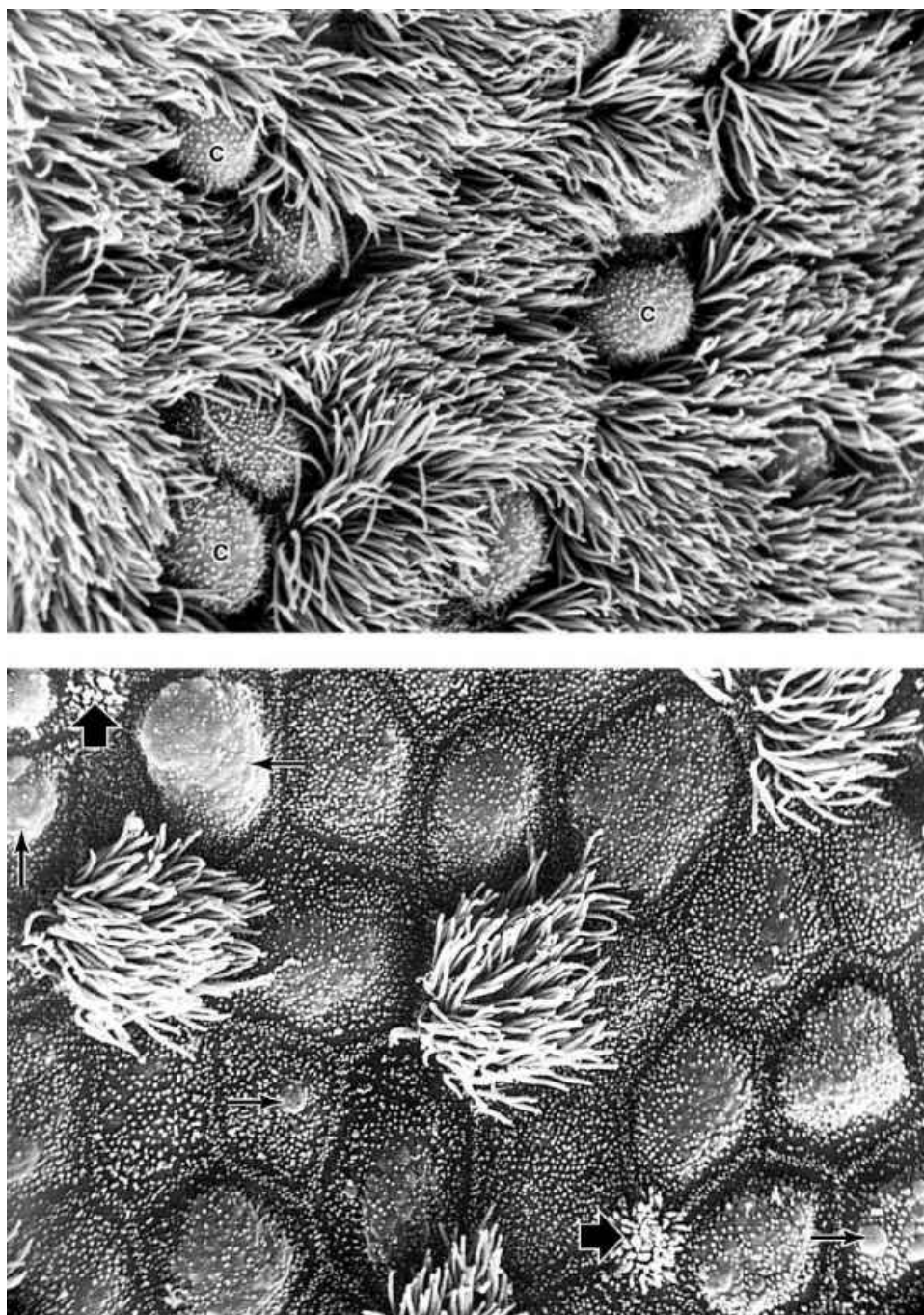



FIGURA 17.4 Microscopia eletrônica de varredura da superfície da mucosa respiratória do rato. Na *imagem superior*, a maior parte da superfície é coberta por cílios. As células caliciformes (C) não são ciliadas. Na *imagem inferior*, observam-se acúmulos de muco sobre células caliciformes (*setas finas*). As *setas espessas* apontam células em escova. (Reproduzida, com autorização, de Andrews, 1974.)

A superfície da parede lateral de cada cavidade nasal é irregular, em razão da existência de três expansões ósseas chamadas conchas, ou cornetos. Nos cornetos inferior e médio, a lâmina própria contém um abundante plexo venoso. Ao passar pelas fossas nasais, o ar é aquecido, filtrado e umedecido, atribuindo-se ao plexo venoso função importante no aquecimento.

► Área olfatória

A área olfatória é uma região situada na parte superior das fossas nasais, responsável pela sensibilidade olfatória. É revestida pelo epitélio olfatório, que contém os quimiorreceptores da olfação.

O epitélio olfatório é um neuroepitélio colunar pseudoestratificado, formado por três tipos celulares (Figura 17.5): células de sustentação, células basais e células olfatórias.

As células de sustentação são prismáticas, largas no seu ápice e mais estreitas na sua base; apresentam, na superfície, microvilos que se projetam para o interior da camada de muco que cobre o epitélio (ver Figura 17.5). Essas células têm um pigmento acastanhado que é responsável pela cor amarelo-castanha da mucosa olfatória.

As células basais são pequenas, arredondadas e situam-se na região basal do epitélio, entre as células olfatórias e as de sustentação; são as células-tronco (*stem cells*) do epitélio olfatório. As células desse epitélio renovam-se constantemente.

As células olfatórias são neurônios bipolares que se distinguem das células de sustentação porque seus núcleos se localizam em uma posição mais basal. Suas extremidades voltadas para a cavidade nasal (dendritos) apresentam dilatações de onde partem seis a oito cílios imóveis, que contêm quimiorreceptores excitáveis

pelas substâncias odoríferas. Os cílios ampliam enormemente a superfície receptora de odorantes. Os axônios que se originam na porção basal desses neurônios sensoriais reúnem-se em pequenos feixes. O conjunto dos feixes atravessa o osso pela lâmina crivosa, e seus axônios estabelecem sinapses com outros neurônios cujos axônios se dirigem para o sistema nervoso central (SNC) em forma do nervo olfatório.

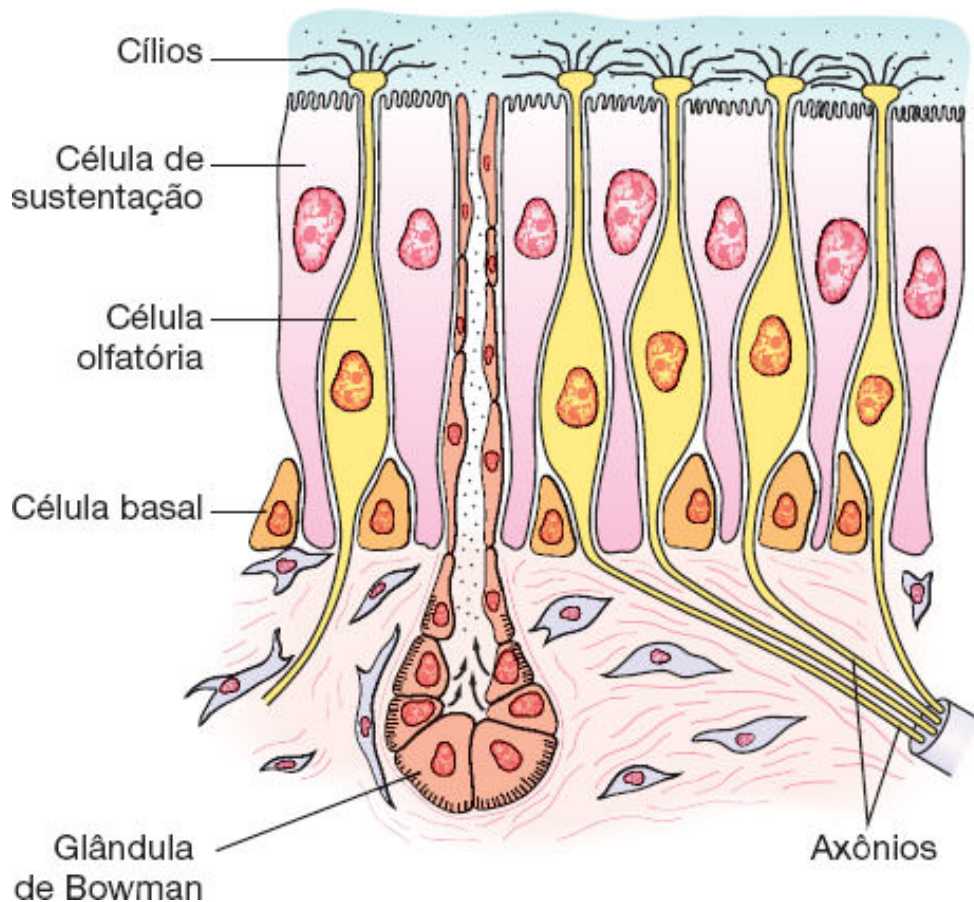



FIGURA 17.5 Esquema do epitélio olfatório com seus três tipos de células – de sustentação, olfatórias e basais – e uma glândula de Bowman.

Na lâmina própria dessa mucosa, além de abundantes vasos e nervos, observam-se glândulas ramificadas tubuloacinosas alveolares, as glândulas de Bowman (serosas). Os ductos dessas glândulas levam a secreção para a superfície epitelial, criando uma corrente líquida contínua que limpa os cílios das células olfatórias, facilitando o acesso de novas substâncias odoríferas.

SEIOS PARANASAIS

São cavidades nos ossos frontal, maxilar, etmoide e esfenoide revestidas por epitélio do tipo respiratório, com células mais baixas que o epitélio da porção condutora e com poucas células caliciformes. A lâmina própria contém apenas algumas glândulas pequenas e é contínua com o periósteo adjacente. Os seios paranasais se comunicam com as fossas nasais por meio de pequenos orifícios, e o muco produzido nessas cavidades é drenado para as fossas nasais pelo movimento ciliar das células epiteliais.

NASOFARINGE E OROFARINGE

A nasofaringe é a primeira parte da faringe, que se continua caudalmente com a orofaringe, porção oral desse órgão oco. A nasofaringe é revestida por epitélio do tipo respiratório, enquanto na orofaringe o epitélio é estratificado pavimentoso.

LARINGE

É um tubo de forma irregular que une a faringe à traqueia. Suas paredes contêm peças cartilaginosas de formas irregulares, unidas entre si por tecido conjuntivo fibrelástico. As cartilagens mantêm o lúmen da laringe sempre aberto, garantindo a livre passagem do ar. As peças cartilaginosas maiores (tireoide, cricoide e a maior parte das aritenoides) são do tipo hialino, enquanto as demais são do tipo elástico.

A epiglote é um curto prolongamento laminar da laringe que se estende da porção cranial do órgão em direção à faringe. Tem um eixo de cartilagem elástica revestida por tecido conjuntivo e epitélio.

A mucosa da laringe forma dois pares de pregas salientes no lúmen do órgão. O primeiro par, superior, constitui as pregas vestibulares (ou falsas cordas vocais); a lâmina própria dessa região é formada por tecido conjuntivo frouxo e contém glândulas. O segundo par, inferior, constitui as pregas vocais (ou cordas vocais verdadeiras), que apresentam um eixo de tecido conjuntivo muito elástico, ao qual se seguem, externamente, os músculos intrínsecos da laringe, do tipo estriado esquelético. Quando o ar passa através da laringe, esses músculos podem contrair-se, modificando a posição das cordas vocais e a amplitude da fenda que existe entre elas, produzindo sons com diferentes tonalidades.

O revestimento epitelial não é uniforme ao longo de toda a laringe. Nas pregas vocais, o epitélio está sujeito a mais atritos e desgaste e é do tipo estratificado pavimentoso não queratinizado. Nas demais regiões, é do tipo respiratório, e seus cílios batem em direção à faringe.

A lâmina própria é rica em fibras elásticas e contém pequenas glândulas mistas (serosas e mucosas), as quais não são encontradas nas cordas vocais verdadeiras. Não existe uma submucosa bem definida.

A laringe conta com dois conjuntos de músculos do tipo estriado esquelético: músculos extrínsecos e músculos intrínsecos. Os músculos extrínsecos têm uma das inserções na laringe e outra em estruturas externas a ela (p. ex., osso hioide, mandíbula). Sua contração eleva ou abaixa a laringe durante e após a deglutição. As inserções dos músculos intrínsecos, que têm como função modificar a abertura das cordas vocais, localizam-se somente na laringe.

Na face ventral (anterior) da epiglote, o epitélio é estratificado pavimentoso, enquanto, na face dorsal (posterior), é do tipo respiratório. Durante a deglutição, devido principalmente à elevação da laringe, a epiglote é passivamente fletida para trás, fechando a entrada da laringe durante a passagem de alimentos entre a faringe e o esôfago. Durante esse movimento, a região da epiglote revestida por epitélio estratificado pavimentoso se coloca em contato com o bolo alimentar.

TRAQUEIA

A traqueia é um tubo que se continua com a laringe e termina ramificando-se nos dois brônquios extrapulmonares. É revestida internamente por epitélio do tipo respiratório (ver Figuras 17.2 e 17.6).

A lâmina própria da mucosa é formada por tecido conjuntivo frouxo, rico em fibras elásticas. Contém glândulas seromucosas, cujos ductos se abrem no lúmen traqueal.

Conforme já mencionado anteriormente, a secreção, tanto das glândulas como das células caliciformes do epitélio superficial, forma uma lâmina viscosa contínua sobre o epitélio, que é levada

em direção à faringe pelos batimentos ciliares e, dessa maneira, remove partículas de pó e microrganismos que entraram com o ar inspirado e aderiram ao muco.

A traqueia apresenta um número variável (16 a 20) de cartilagens hialinas, em forma da letra C, cujas extremidades livres situam-se dorsalmente. Ligamentos fibroelásticos e feixes de músculo liso prendem-se ao pericôndrio e unem os braços das porções abertas das peças cartilaginosas, fechando esse espaço. Os ligamentos impedem a excessiva distensão do lúmen, e os feixes musculares possibilitam sua regulação. A contração do músculo causa redução do lúmen traqueal, participando do reflexo da tosse. O estreitamento do lúmen pela contração muscular aumenta a velocidade do ar expirado, e isso torna mais fácil expulsar, pela tosse, a secreção acumulada na traqueia e os corpos estranhos que possam ter penetrado, por exemplo, durante a deglutição.

A traqueia é revestida externamente por um tecido conjuntivo frouxo, constituindo a camada adventícia, que se continua com os tecidos análogos de órgãos adjacentes (ver Figura 17.6).

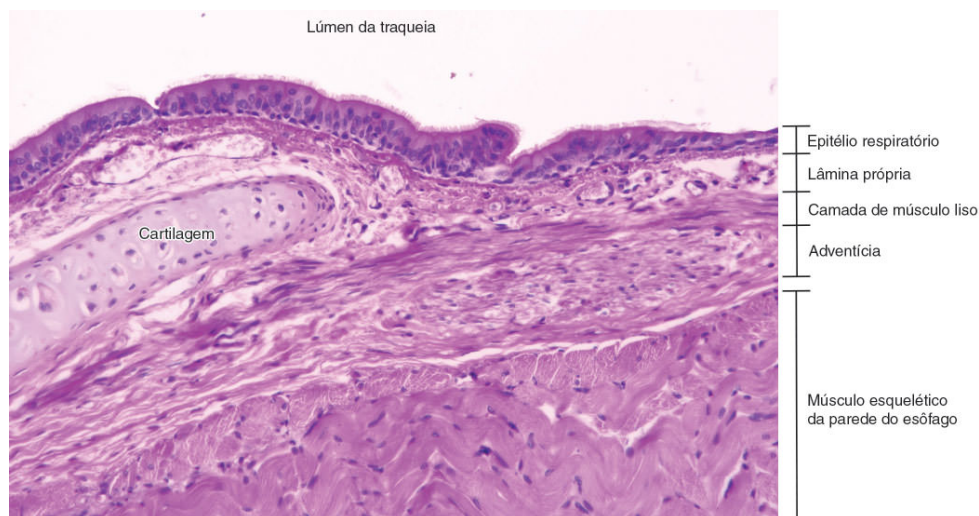



FIGURA 17.6 Corte transversal da região dorsal da traqueia. Os componentes de sua parede estão indicados. A extremidade dorsal da cartilagem em forma de C pode ser vista *à esquerda*. A camada de músculo liso existe somente nesta porção dorsal da traqueia e se insere no pericôndrio. Não é mostrado na figura que o músculo avança até a extremidade oposta da cartilagem em C. A adventícia da traqueia se continua com a adventícia do esôfago, cuja musculatura externa pode ser vista na figura. (HE. Pequeno aumento.)

ÁRVORE BRÔNQUICA

A traqueia ramifica-se originando os chamados brônquios primários. Após curto trajeto, eles entram nos pulmões através do hilo (ver Figura 17.1), pelo qual também entram artérias pulmonares e artérias brônquicas e saem vasos linfáticos e veias. Todas essas estruturas são envolvidas por tecido conjuntivo, e esse conjunto é conhecido por raiz do pulmão.

Os brônquios primários ramificam-se no interior dos pulmões e originam três brônquios secundários no pulmão direito e dois no esquerdo. Cada brônquio secundário supre um lobo pulmonar, sendo, por essa razão, também denominados brônquios lobares. Eles se dividem repetidas vezes, originando brônquios cada vez menos calibrosos. Seus últimos ramos constituem os bronquíolos, que se ramificam originando de cinco a sete bronquíolos terminais (ver Figura 17.1). Cada bronquíolo terminal e suas ramificações (até os alvéolos) constitui um lóbulo pulmonar. Os lóbulos têm forma aproximadamente piramidal, com seu ápice voltado para o hilo e a base dirigida para a superfície pulmonar (Figura 17.7). São delimitados por delgados septos conjuntivos, de difícil visualização no adulto, porém bem observados em fetos. No adulto, esses

septos são incompletos, sendo os lóbulos, portanto, mal delimitados.

Cada bronquíolo terminal origina um ou mais bronquíolos respiratórios, os quais marcam a transição para a porção respiratória, que compreende os ductos alveolares, os sacos alveolares e os alvéolos.

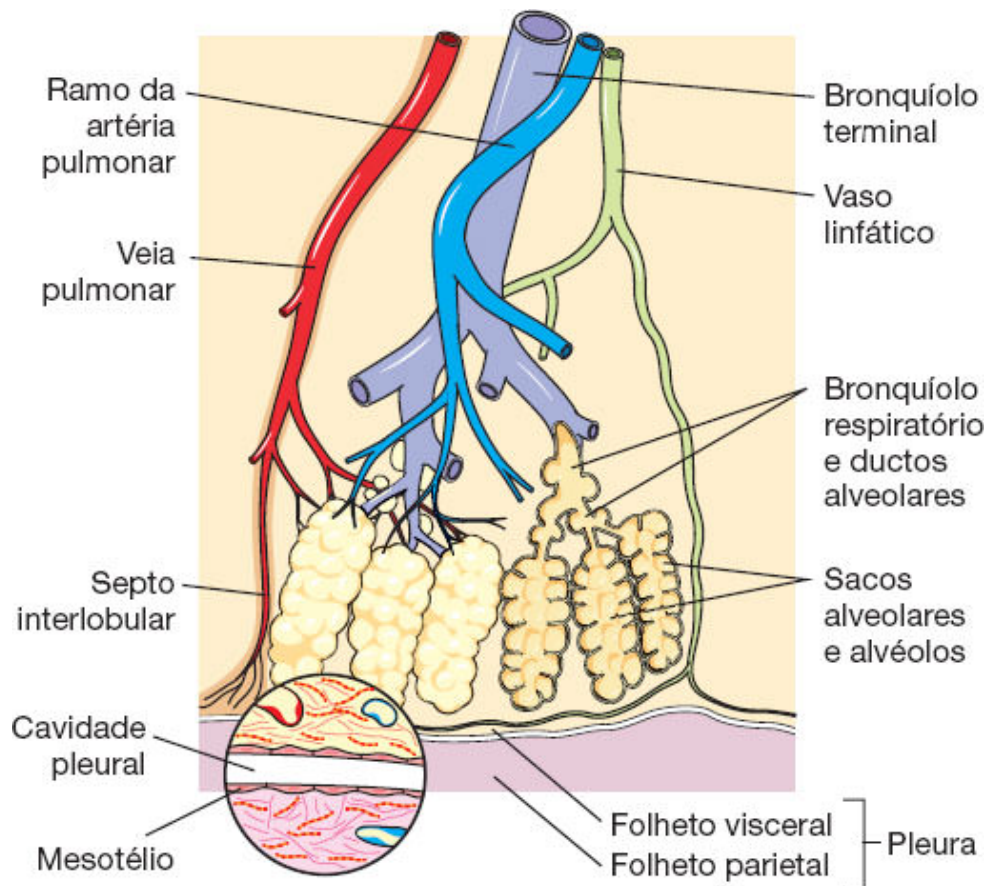



FIGURA 17.7 Esquema simplificado da circulação sanguínea e linfática em um lóbulo pulmonar situado próximo à pleura. O lóbulo tem uma forma aproximadamente piramidal, e sua base aponta para a superfície externa do pulmão. Um ramo da artéria pulmonar entra no lóbulo e se capilariza nas paredes dos alvéolos. O sangue oxigenado volta por veias pulmonares situadas no limite do lóbulo. Um vaso linfático também percorre o limite do lóbulo. Por motivos didáticos, o vaso linfático e a veia pulmonar foram separados em paredes diferentes do lóbulo, mas, na verdade, coexistem nos mesmos locais. Observe,

na *parte inferior*, a pleura com seus dois folhetos, seu mesotélio e a cavidade pleural. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

Os brônquios primários, na sua porção extrapulmonar, têm a mesma estrutura observada na traqueia. À medida que se segmentam, há simplificação na estrutura da parede desse sistema de condutos, bem como diminuição da altura do epitélio e transformação do epitélio pseudoestratificado em epitélio simples não ciliado (não estratificado). Deve-se ressaltar, entretanto, que essa simplificação é gradual, não havendo transição brusca entre os vários segmentos da árvore brônquica.

► Brônquios

Nos ramos maiores, a mucosa é semelhante à da traqueia, revestida por epitélio respiratório; já nos ramos menores, o epitélio é cilíndrico simples ciliado. A lâmina própria é rica em fibras elásticas. Externamente à mucosa segue-se uma camada de músculo liso, formada por feixes musculares dispostos em espiral (Figura 17.8). Esses feixes circundam completamente o brônquio e são, portanto, diferentes dos da traqueia, em que o músculo só existe na porção dorsal do tubo. Por ser helicoidal, em cortes histológicos essa camada muscular pode aparecer descontínua (Figura 17.9). A contração desse músculo após a morte é responsável pelas pregas longitudinais características da mucosa brônquica observadas em cortes histológicos. Em torno da camada de músculo, existem glândulas seromucosas, cujos ductos se abrem no lúmen brônquico.

Externamente à camada muscular, estão situadas as peças cartilaginosas dos brônquios. Diferente das cartilagens em forma de C da traqueia, a parede dos brônquios tem várias pequenas peças cartilaginosas de formato irregular, cujo conjunto circunda o tubo inteiramente (ver Figura 17.8).

As peças cartilaginosas são envolvidas por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas. Essa capa conjuntiva, frequentemente denominada camada adventícia, se continua com as fibras conjuntivas do parênquima pulmonar adjacente. Tanto na adventícia como na mucosa, são frequentes os acúmulos de linfócitos. Particularmente nos pontos de ramificação da árvore brônquica, é comum a existência de nódulos linfáticos pertencentes ao BALT, tecido linfático associado à mucosa brônquica (Figura 17.10).

► Bronquíolos

Os bronquíolos são segmentos intralobulares, com diâmetro de 1 mm ou menos. Além do diâmetro menor, algumas de suas características diferenciais com os brônquios são: ausência de cartilagem e de glândulas em suas paredes. Nódulos linfáticos do BALT são infrequentemente encontrados.

Seu epitélio é cilíndrico simples ciliado nas porções iniciais, passando, na porção final, a cúbico simples inicialmente ciliado e finalmente sem cílios. As células caliciformes diminuem em número, podendo estar ausentes completamente no final dos bronquíolos.

O epitélio dos bronquíolos apresenta regiões especializadas, os corpos neuroepiteliais. Cada corpo neuroepitelial é constituído por 80 a 100 células que contêm grânulos de secreção e recebem terminações nervosas colinérgicas.

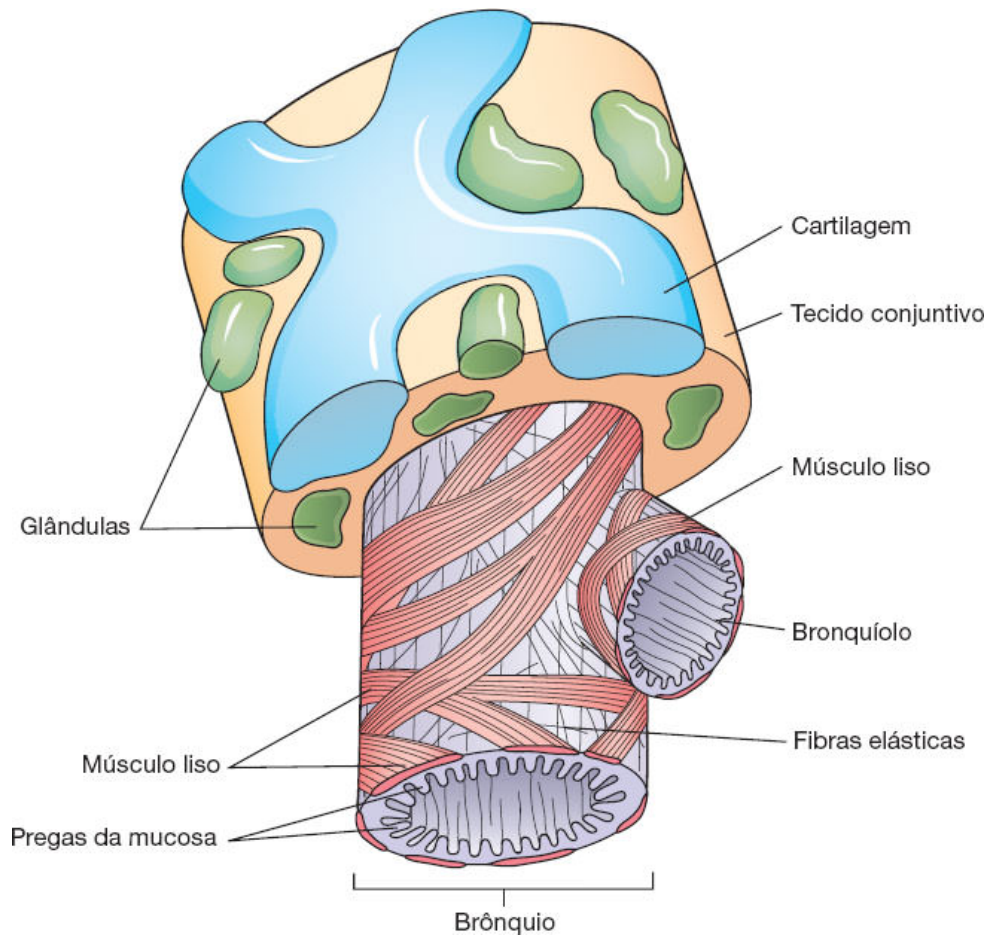



FIGURA 17.8 Esquema de brônquio e de bronquíolo ressaltando os feixes de músculo liso. A contração dessa musculatura lisa forma as pregas da mucosa. As fibras musculares e elásticas da parede brônquica continuam-se na parede do bronquíolo. Observe a forma irregular de uma das peças cartilaginosas da parede do brônquio. O bronquíolo não tem cartilagem. Na *parte inferior* do desenho, foi removida uma porção do tecido conjuntivo para mostrar os feixes de fibras musculares lisas e as fibras elásticas. Não está representada a camada adventícia.

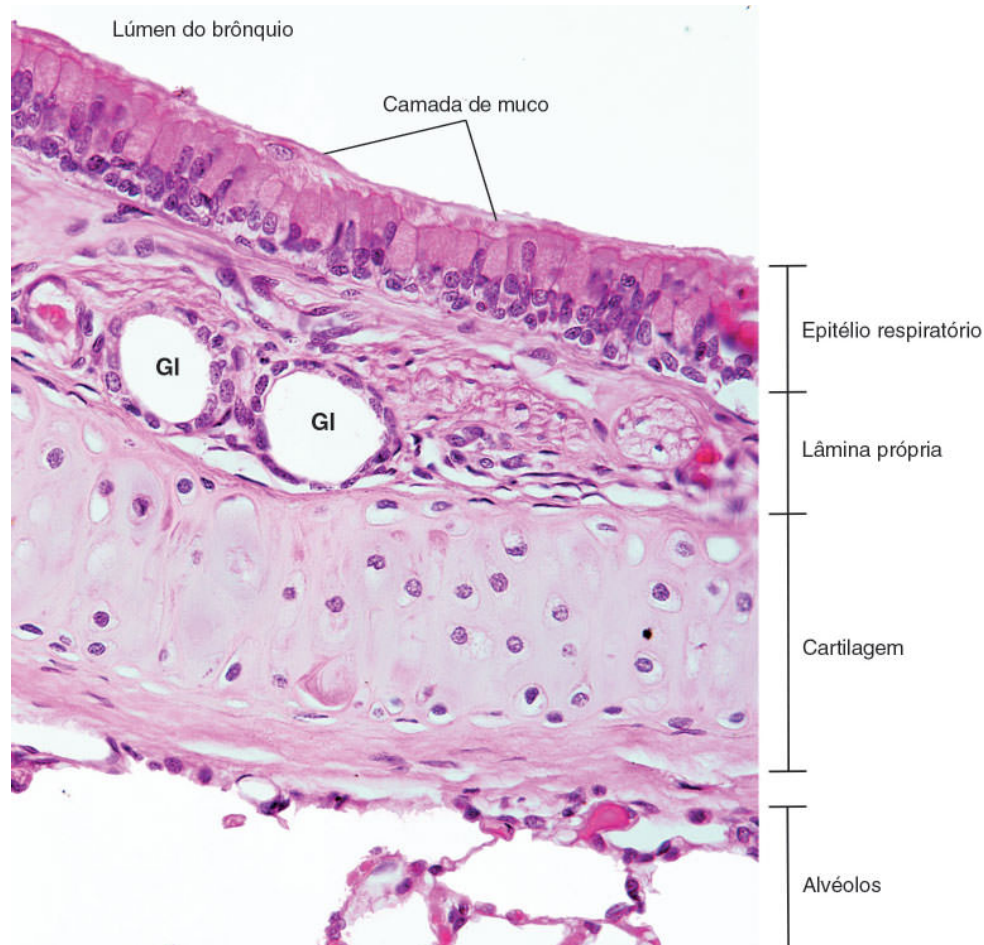



FIGURA 17.9 Corte transversal da parede de um brônquio intrapulmonar com seus principais componentes. À superfície do epitélio está aderida uma camada de muco. Duas pequenas glândulas estão assinaladas (Gl). Este brônquio está envolvido por alvéolos do parênquima pulmonar. (HE. Pequeno aumento.)

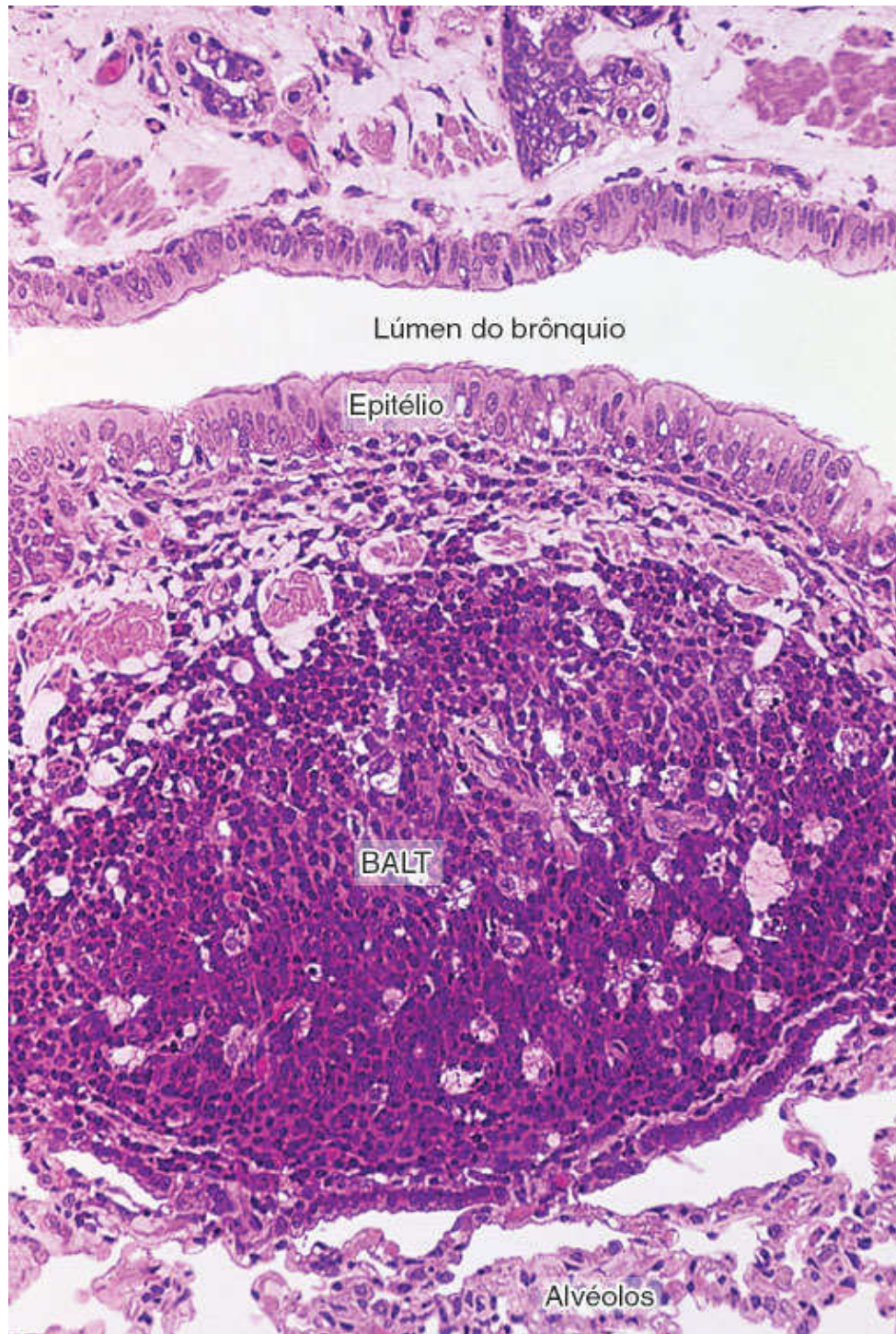



FIGURA 17.10 Corte da parede de um brônquio com acúmulo de tecido linfático (BALT), que é componente do tecido linfático associado às mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*). (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

Provavelmente, trata-se de quimiorreceptores que reagem às alterações na composição dos gases que penetram o pulmão. Admite-se que sua secreção tenha ação local.

A lâmina própria da mucosa dos bronquíolos é delgada e rica em fibras elásticas. Em torno da mucosa há uma camada de músculo liso cujas células se entrelaçam com as fibras elásticas, as quais se estendem para fora da parede dos bronquíolos, continuando-se pela estrutura esponjosa do parênquima pulmonar.

HISTOLOGIA APLICADA

As crises asmáticas são causadas principalmente pela contração da musculatura bronquiolar, com pequena participação da musculatura dos brônquios. A musculatura lisa dos brônquios e dos bronquíolos está sob controle do nervo vago (parassimpático) e do sistema simpático. A estimulação vagal (parassimpática) diminui o diâmetro desses segmentos, enquanto a estimulação do simpático produz efeito contrário. Isso explica por que os fármacos simpaticomiméticos são frequentemente empregados nas crises de asma, para relaxar essa musculatura lisa e facilitar a passagem do ar.

Quando se compara a espessura da camada muscular dos brônquios com a dos bronquíolos, nota-se que a musculatura bronquiolar é proporcionalmente mais espessa que a brônquica.

Bronquíolos terminais

Denominam-se bronquíolos terminais as últimas partes da porção condutora (Figura 17.11). Sua estrutura é semelhante à dos bronquíolos, tendo, porém, parede mais delgada, revestida

internamente por epitélio colunar baixo ou cúbico, com células ciliadas e não ciliadas.

O epitélio dos bronquíolos terminais apresenta as células em clava, também chamadas células bronquiolares secretoras não ciliadas, anteriormente denominadas células de Clara (Figura 17.12). São células não ciliadas e com a superfície apical em forma de abóbada e saliente em relação às outras células do epitélio. Apresentam, em sua região apical, grânulos secretores que contêm diversas moléculas. Atualmente, acredita-se que essas células sejam uma população heterogênea com diversas funções, tais como: atuação como células-tronco de células epiteliais; proteção por meio de secreção de proteases, substâncias antimicrobianas e citocinas; secreção de mucinas; e destoxificação de algumas substâncias presentes no ar inspirado.

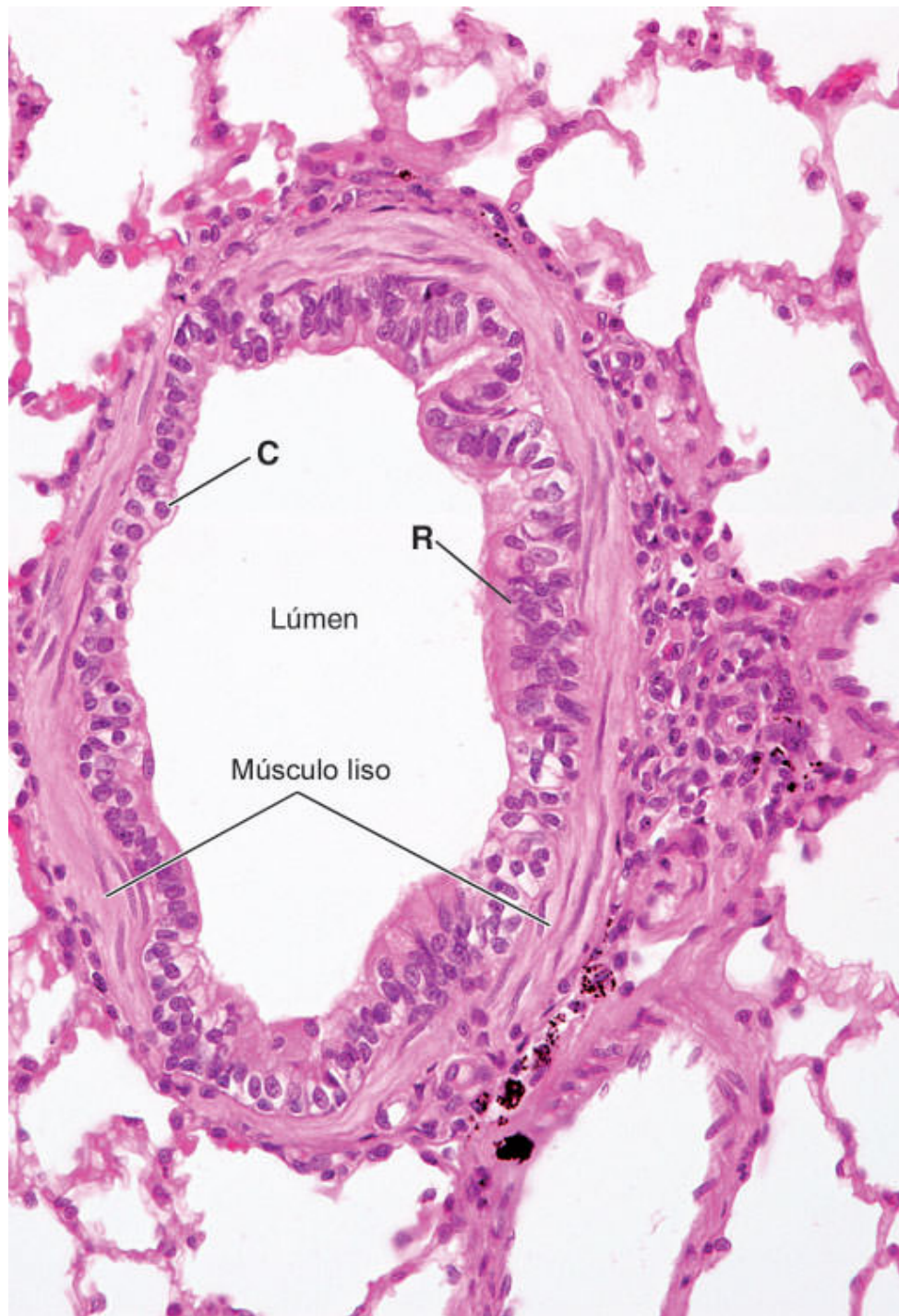



FIGURA 17.11 Corte transversal de bronquíolo. No segmento mostrado na figura, há uma transição entre epitélio de tipo respiratório (R) e epitélio simples cúbico (C). Abaixo do epitélio há uma camada de músculo liso relativamente espessa. Não há cartilagem em sua parede. Em torno do bronquíolo há alvéolos pulmonares. (HE. Pequeno aumento.)

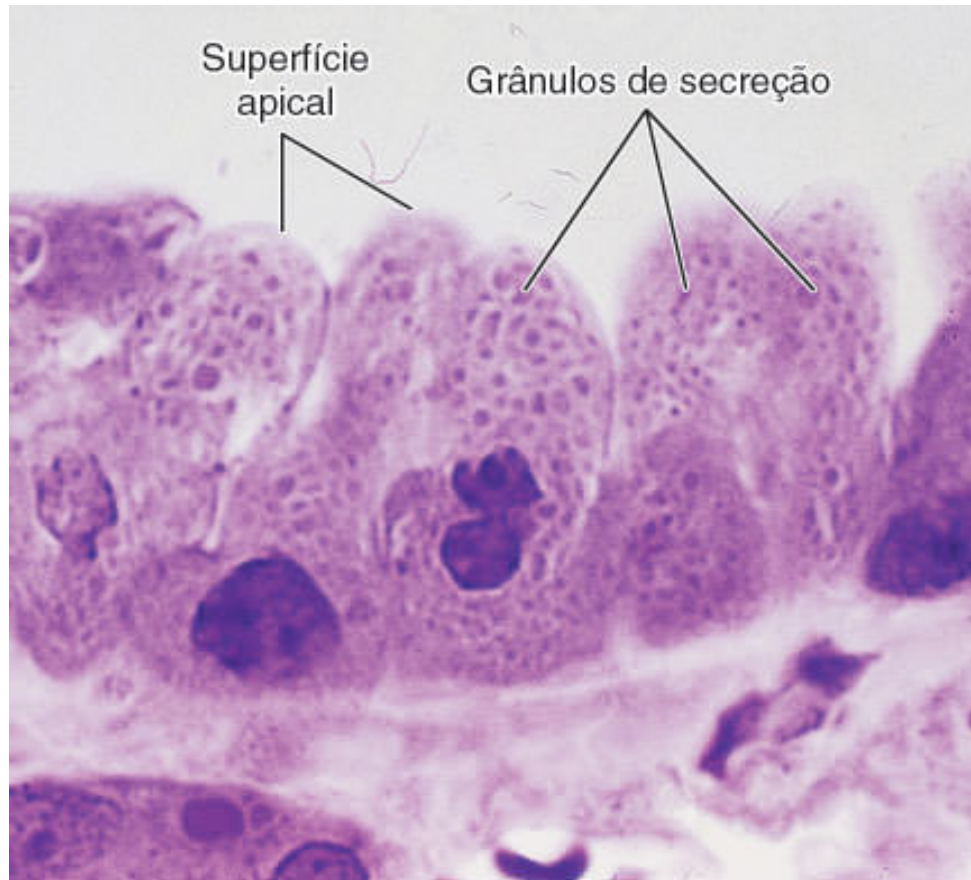



FIGURA 17.12 Células granulosas do epitélio de um bronquíolo terminal, provavelmente células de Clara. Essas células apresentam grânulos de secreção e têm a superfície apical saliente e abaulada. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

PORÇÃO RESPIRATÓRIA

► Bronquíolos respiratórios e ductos alveolares

A porção respiratória se inicia pelos bronquíolos respiratórios. Cada bronquíolo terminal subdivide-se em dois ou mais bronquíolos respiratórios, que formam a transição entre a porção condutora e a respiratória do sistema respiratório (ver Figuras 17.1 e 17.13).

O bronquíolo respiratório é um tubo curto, às vezes ramificado, com estrutura semelhante à do bronquíolo terminal. Porém, uma grande diferença entre ambos é a existência de várias descontinuidades na parede do bronquíolo respiratório, pelas quais o seu lúmen se comunica diretamente com os alvéolos pulmonares (ver Figuras 17.13 e 17.14).

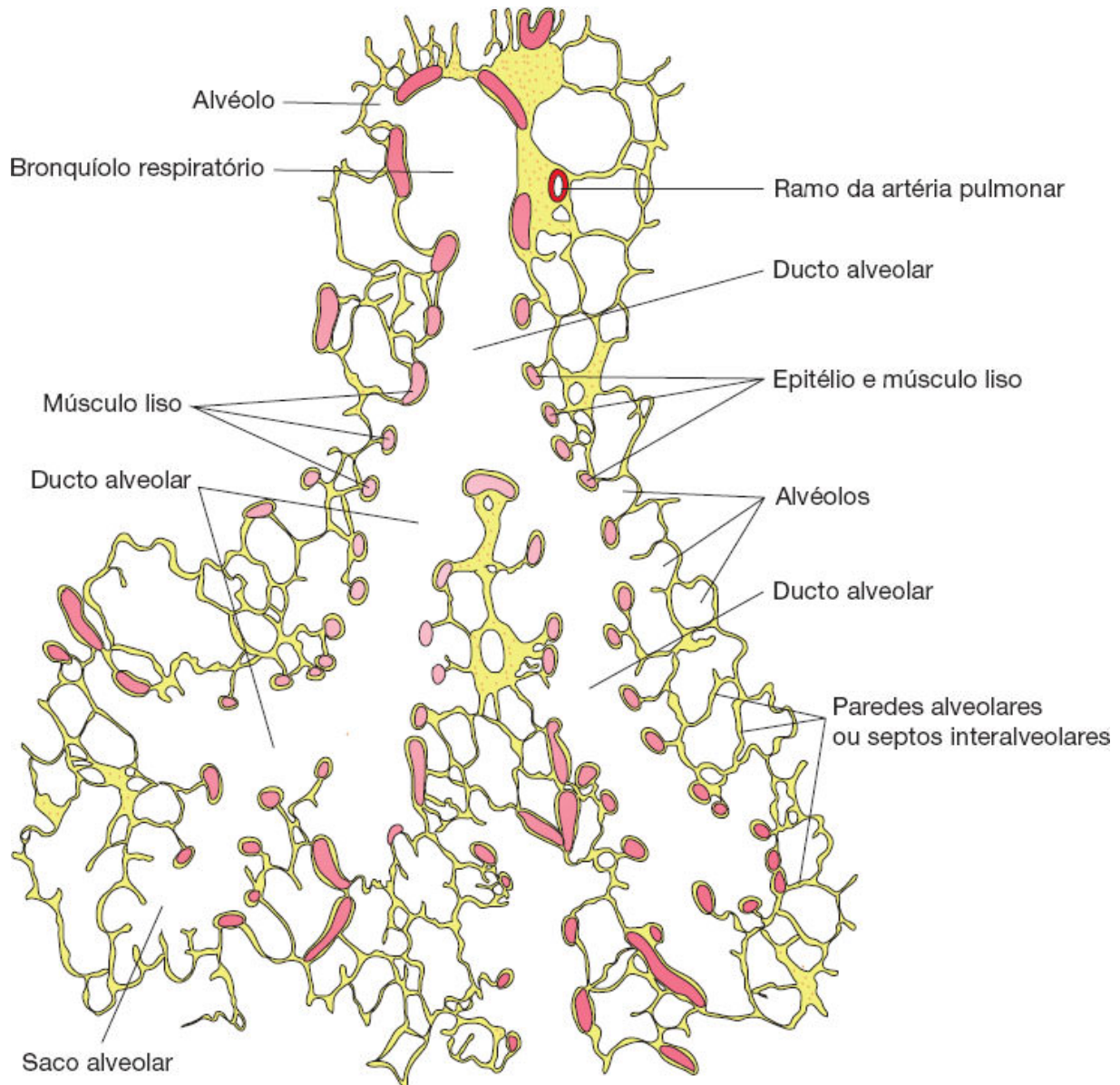



FIGURA 17.13 Esquema dos componentes da porção respiratória do pulmão, que se inicia nos bronquíolos respiratórios. Estes têm algumas descontinuidades

em suas paredes, comunicando seu lúmen com o dos alvéolos. Nos ductos alveolares, a parede é muito descontínua, observando-se apenas “botões” formados por epitélio e músculo liso. Note que o músculo liso só vai até os ductos alveolares e não se estende aos sacos alveolares e alvéolos.

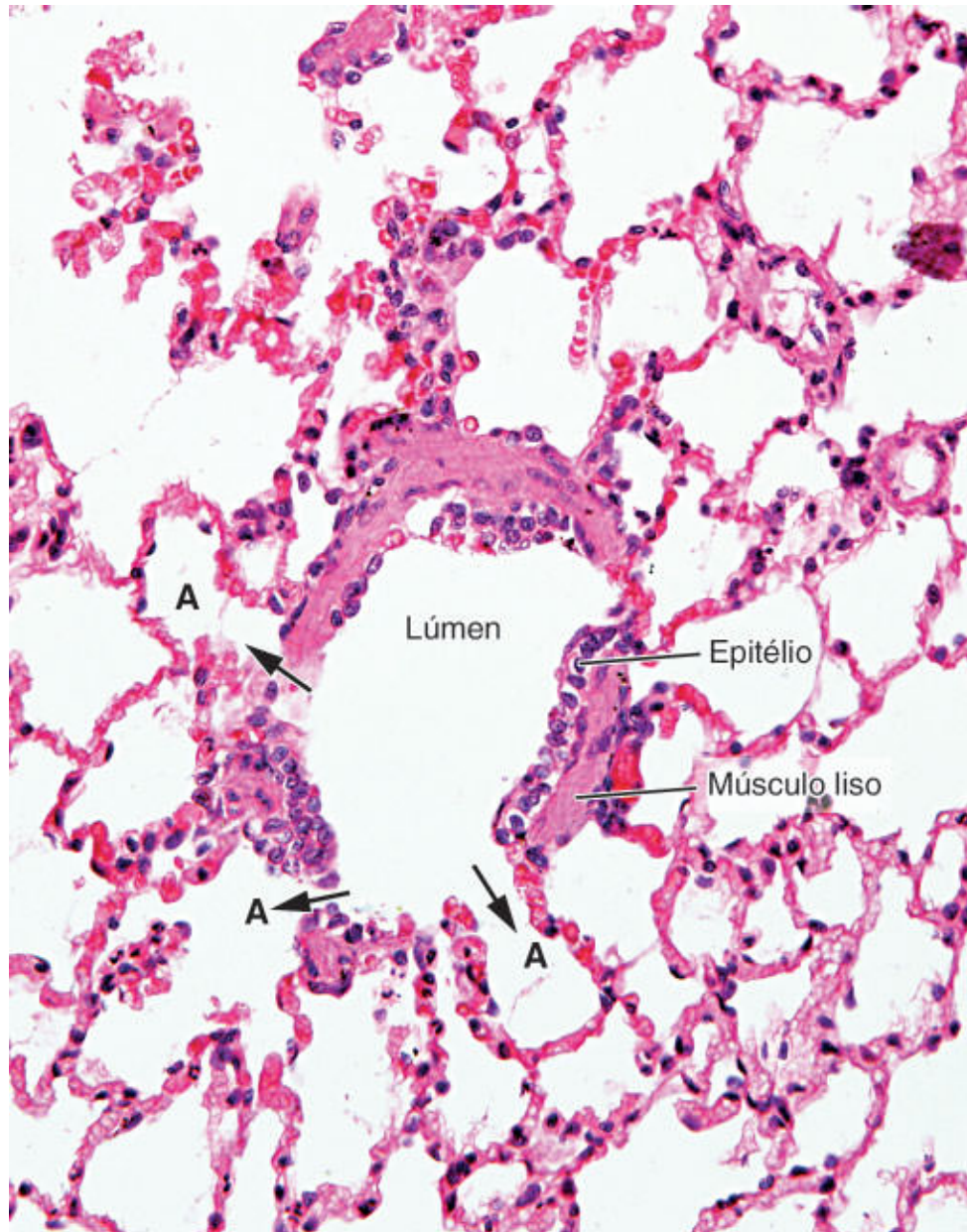



FIGURA 17.14 Corte transversal de bronquíolo respiratório, formado por epitélio e músculo liso. Descontinuidades de sua parede (*setas*) comunicam seu lúmen

com o dos alvéolos (A) que estão ao seu redor. (HE. Pequeno aumento.)

A superfície interna dos bronquíolos respiratórios é revestida por epitélio simples, que varia de colunar baixo a cuboide, podendo apresentar cílios na porção inicial. Esse epitélio simples não apresenta células caliciformes, mas pode conter células em clava (células de Clara). O músculo liso e as fibras elásticas de sua parede formam uma camada mais delgada do que a do bronquíolo terminal.

À medida que o bronquíolo respiratório se prolonga, aumenta o número de descontinuidades de sua parede acompanhadas de alvéolos que se abrem no seu lúmen. Quando a parede passa a ser constituída quase só de saídas de alvéolos, o tubo passa a ser considerado um ducto alveolar (ver Figuras 17.13 e 17.15 A). Os ductos alveolares são revestidos por epitélio simples cúbico, mas um epitélio simples pavimentoso pode ser observado em suas extremidades.

Devido à grande quantidade de interrupções, a parede passa a ser percebida sob a forma de pequenos "botões" constituídos principalmente de epitélio e tecido muscular liso (Figura 17.15 B). Os botões localizam-se entre as saídas dos alvéolos. Os ductos alveolares mais distais deixam de apresentar músculo liso em sua parede.

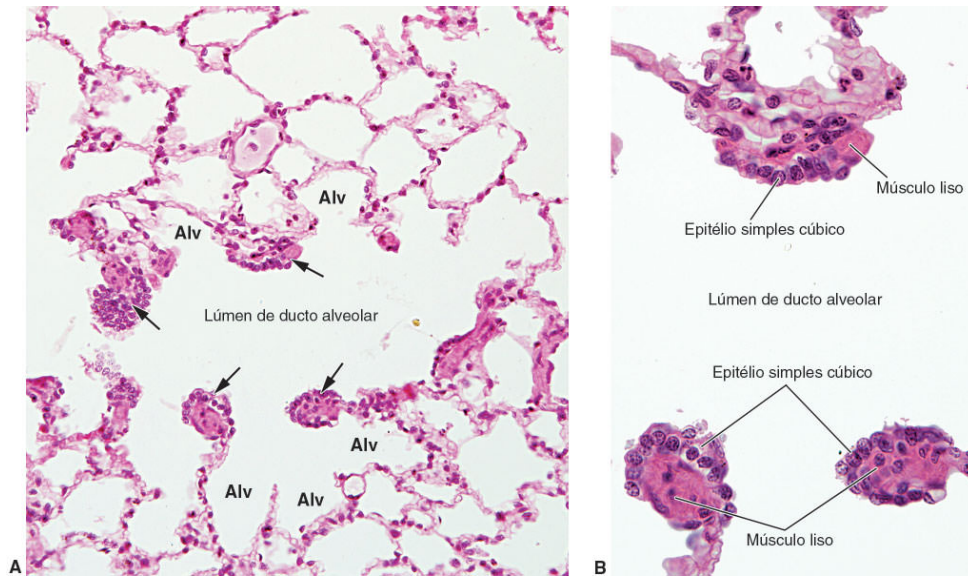



FIGURA 17.15 Ducto alveolar em corte longitudinal. **A.** Suas paredes são descontínuas e, em cortes, apresentam os característicos "botões" formados por epitélio e músculo liso. As descontinuidades comunicam seu lúmen com o espaço de alvéolos (Alv). **B.** Detalhe dos "botões" que constituem a parede.

Uma matriz rica em fibras elásticas e contendo também fibras reticulares constitui o suporte para os ductos e os alvéolos. Funcionalmente, as fibras elásticas são importantes, porque se distendem durante a inspiração e se contraem passivamente na expiração, retornando os alvéolos e, em consequência, todo o pulmão ao seu estado antes da inspiração. As fibras reticulares servem de suporte para os delicados capilares sanguíneos interalveolares e para a parede dos alvéolos, impedindo a distensão excessiva dessas estruturas, além de eventuais lesões.

► Sacos alveolares e alvéolos

O ducto alveolar termina em um alvéolo único, ou mais comumente em sacos alveolares, que são espaços nos quais se abrem diversos alvéolos (Figuras 17.16 e 17.17). Estes constituem as últimas porções da árvore brônquica e ocupam a maior parte do volume dos pulmões, sendo responsáveis pela estrutura esponjosa do parênquima pulmonar.

Os alvéolos são pequenas bolsas semelhantes aos favos de uma colmeia e apresentam uma abertura. Assim como os sacos alveolares, quase sempre a parede de um alvéolo é comum a dois alvéolos adjacentes, sendo denominada parede alveolar ou septo interalveolar. O septo interalveolar é composto por duas camadas de células epiteliais separadas por uma delgada lâmina de tecido conjuntivo formado de fibras reticulares e elásticas, substância fundamental e células do conjuntivo. No tecido conjuntivo do interior dos septos, há também uma extensa rede de capilares sanguíneos.

► Componentes dos septos interalveolares

Os septos interalveolares (ou paredes alveolares) são revestidos por dois tipos de células que estão em contato com o ar presente no lúmen alveolar. São o pneumócito tipo I e o pneumócito tipo II.

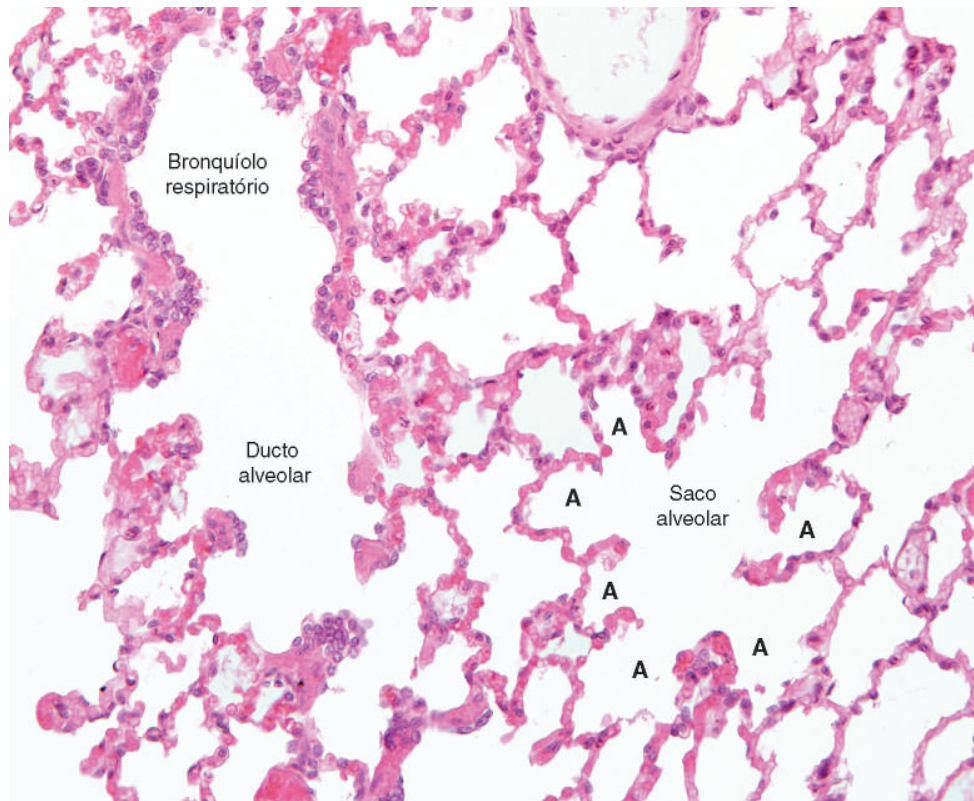



FIGURA 17.16 O saco alveolar é um espaço onde se abrem diversos alvéolos (A). Observe, *à esquerda*, um bronquíolo respiratório que se continua com um ducto alveolar. (HE. Pequeno aumento.)

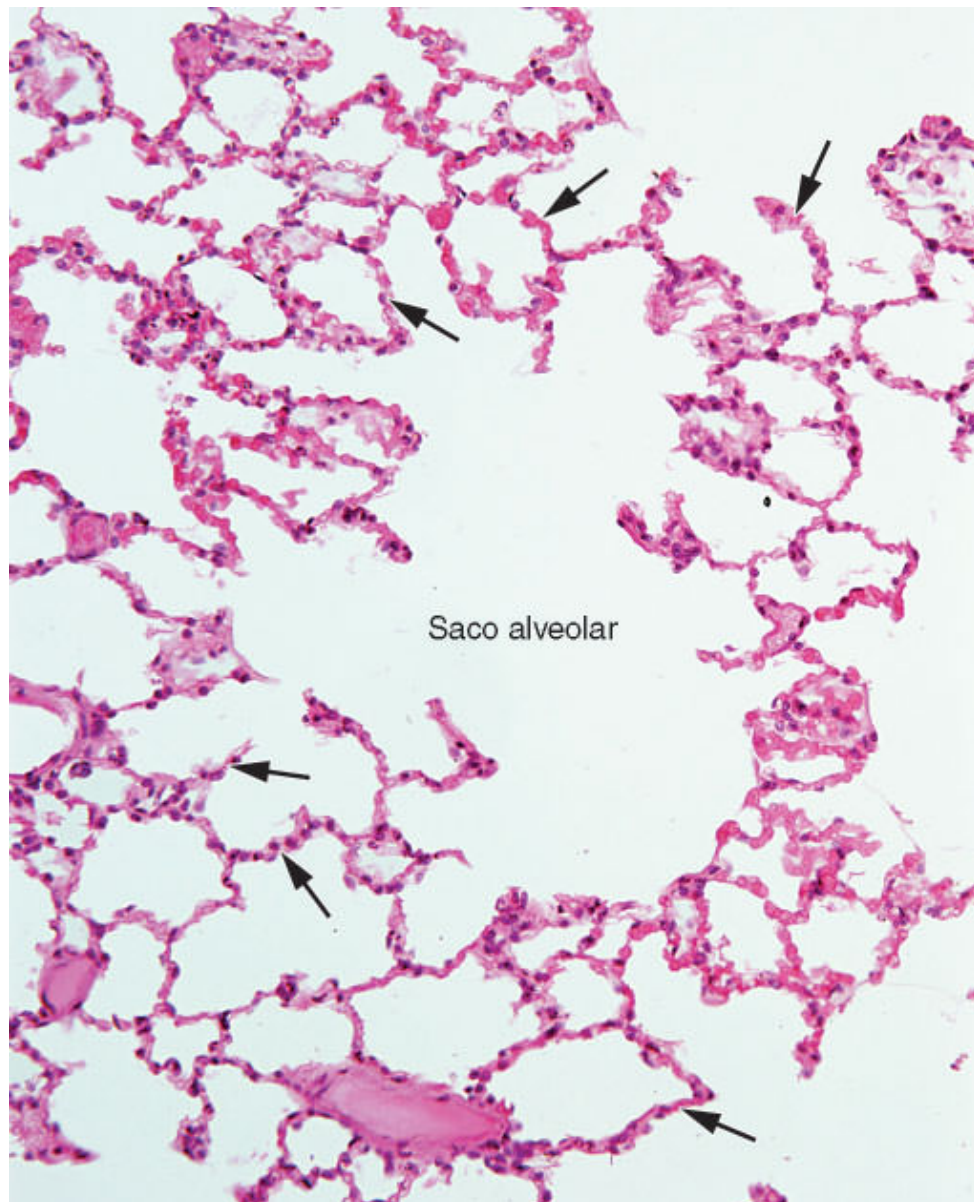



FIGURA 17.17 A maior parte do parênquima pulmonar é composta de alvéolos, separados entre si por delgadas paredes alveolares ou septos interalveolares, alguns indicados por *setas*. Observe também um saco alveolar. (HE. Vista panorâmica.)

Pneumócito tipo I

O pneumócito tipo I é uma célula pavimentosa, com citoplasma muito delgado e núcleo achatado, que faz uma ligeira saliência para o interior do alvéolo (Figura 17.18). Em razão da grande extensão do seu citoplasma, os núcleos de células estão muito separados uns dos outros. Em grande parte da superfície alveolar, o citoplasma dos pneumócitos tipo I é tão delgado que somente com o microscópio eletrônico é possível ter certeza de que eles formam uma camada contínua (Figura 17.19).

Pneumócitos I adjacentes aderem entre si por desmossomos e por zônulas de oclusão (junções oclusivas), que impedem a passagem de fluidos do espaço tecidual (interstício) para o interior dos alvéolos. A principal função dos pneumócitos tipo I é constituir uma barreira de espessura mínima para possibilitar as trocas de gases entre o lúmen alveolar o tecido intersticial que forma o eixo da parede alveolar, e ao mesmo tempo impedir a passagem de líquido.

Pneumócito tipo II

O pneumócito tipo II localiza-se na superfície alveolar, intercalado entre os pneumócitos tipo I (ver Figura 17.18). Ambos os tipos de células aderem entre si por meio de desmossomos e junções oclusivas.

Os pneumócitos tipo II são células arredondadas frequentemente vistas em grupos de duas ou três células nos pontos em que as paredes alveolares se tocam, e o núcleo esférico é maior e mais claro em relação às demais células da parede interalveolar. O citoplasma aparece vacuolizado em cortes histológicos. Por microscopia eletrônica de transmissão, observa-se que as células apresentam retículo endoplasmático granuloso

desenvolvido e microvilos na sua superfície livre (Figuras 17.20 e 17.21).

A principal característica dos pneumócitos tipo II, observada por microscopia eletrônica de transmissão, são os corpos multilamelares de 1 a 2 mm de diâmetro, elétron-densos, que são os responsáveis pelo aspecto vesicular do citoplasma à microscopia óptica (Figura 17.22). Os corpos multilamelares contêm fosfolipídios, proteínas e glicosaminoglicanos, que são continuamente sintetizados e liberados por exocitose através da membrana apical das células, voltada para o espaço alveolar.

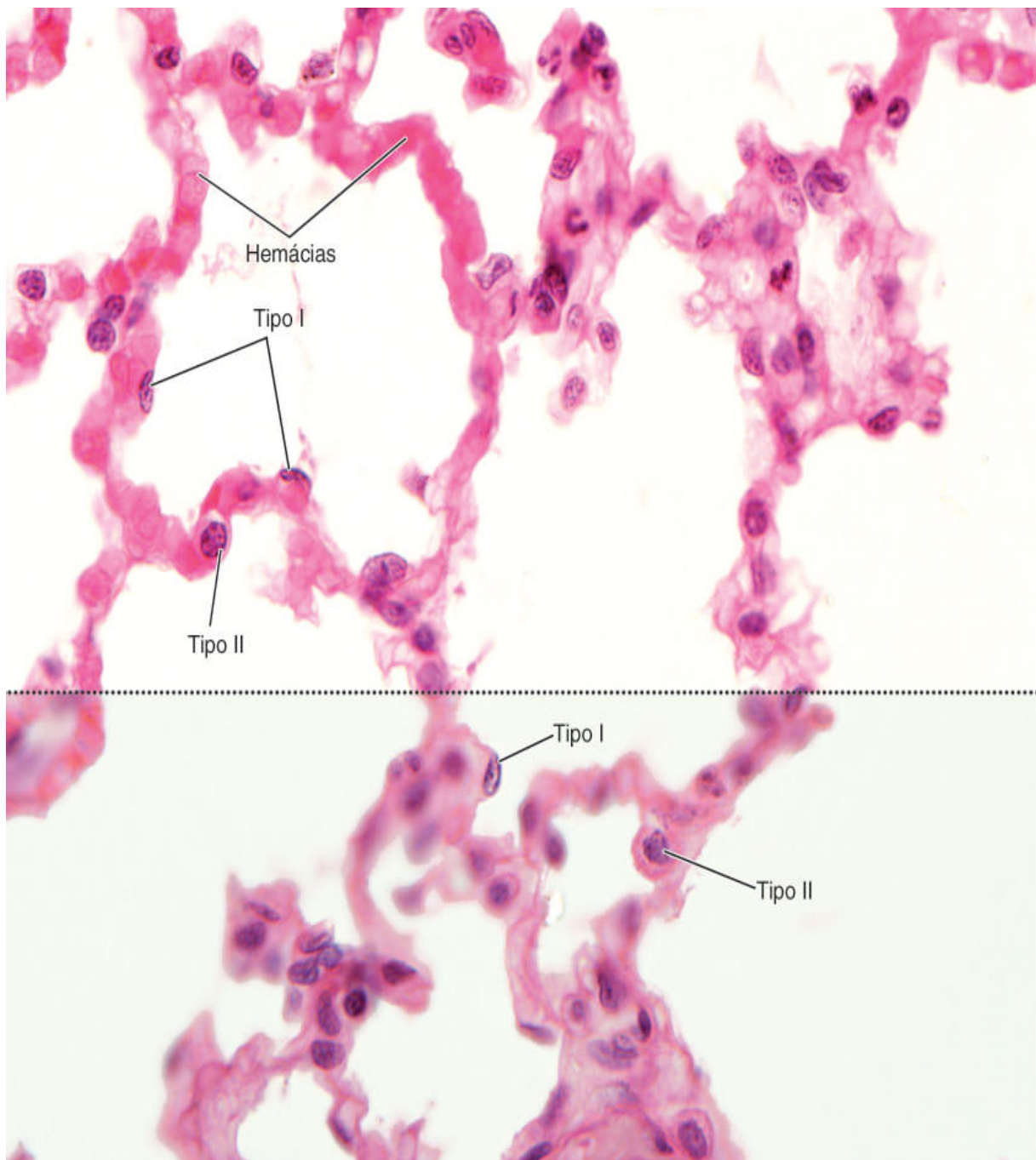



FIGURA 17.18 Células de revestimento das paredes alveolares. Observe pneumócitos tipo I, reconhecidos pelos seus núcleos alongados próximos do lúmen alveolar, e pneumócitos tipo II, esféricos, com núcleo esférico e citoplasma pouco corado. Há um grande número de hemácias indicando o plexo capilar no interior dos septos. Montagem de duas imagens obtidas em planos de foco diferentes. (HE. Médio aumento.)

Esta secreção é denominada surfactante pulmonar, pois, após liberada, se espalha sobre a superfície dos alvéolos, formando uma camada de surfactante. Esta consiste em uma hipofase aquosa e proteica, coberta por uma camada monomolecular de fosfolipídios, composta principalmente de dipalmitoilfosfatidilcolina e fosfatidilglicerol. O surfactante exerce diversas funções, das quais uma das mais importantes é reduzir a tensão superficial da parede alveolar, mantendo-a estruturalmente e evitando seu colapso durante a inspiração e o colabamento do alvéolo. A camada surfactante não é estática, sendo renovada constantemente.

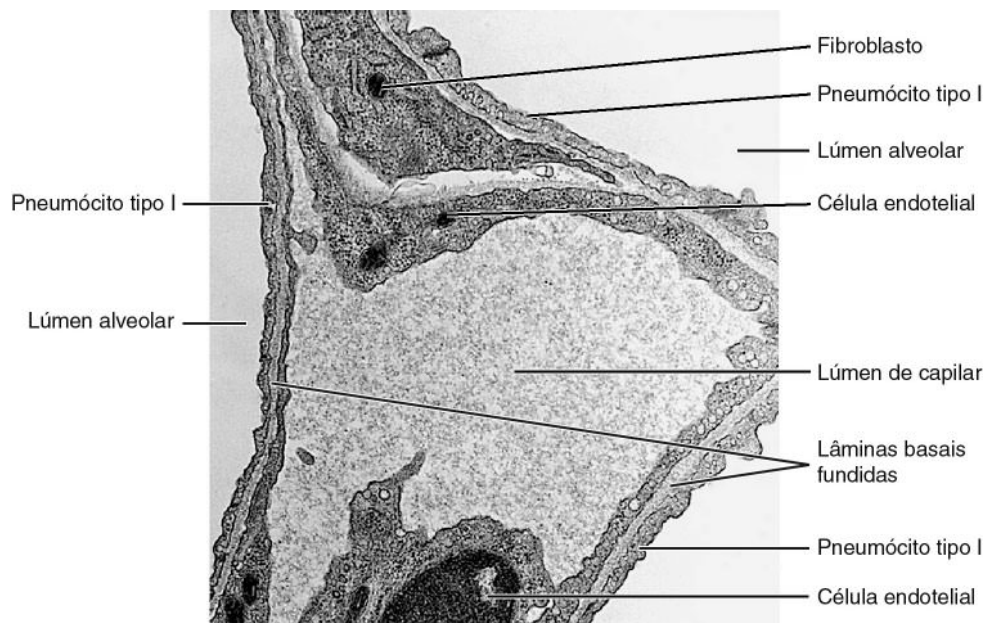



FIGURA 17.19 Corte transversal de um pequeno segmento de um septo interalveolar, observado ao microscópio eletrônico de transmissão. O septo está entre dois espaços alveolares, e as superfícies de ambos os lados são revestidas pelo delgado citoplasma de pneumócitos tipo I. Grande parte da imagem é ocupada por um capilar sanguíneo. A célula endotelial do capilar e os pneumócitos são separados por uma delgada lâmina basal. (30.000×. Cortesia de M.C. Williams.)

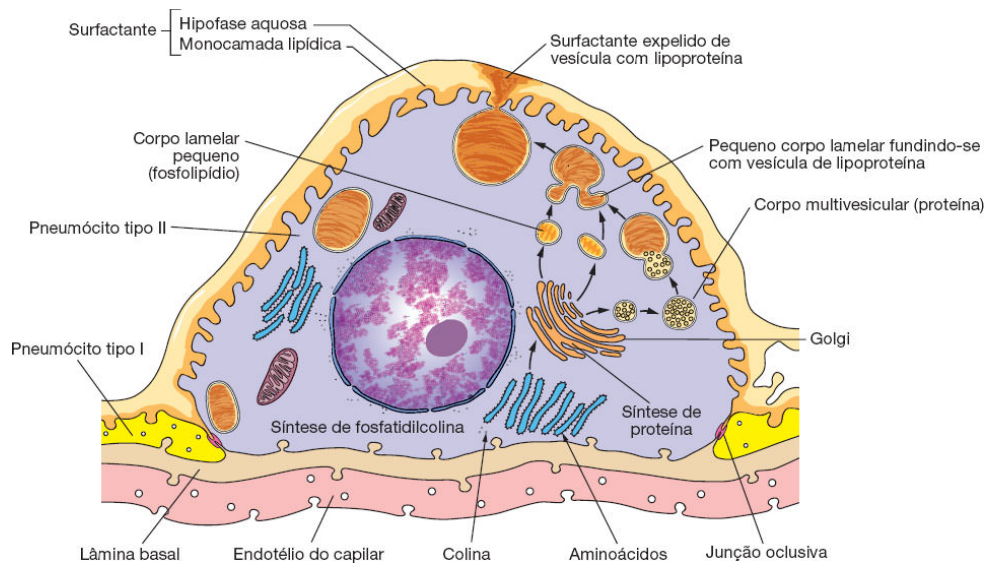



FIGURA 17.20 Secreção de surfactante por um pneumócito tipo II. O surfactante é um complexo lipoproteico sintetizado no retículo endoplasmático granuloso e no complexo de Golgi, que é armazenado temporariamente nos corpos lamelares. Ele é secretado continuamente por exocitose (*setas*) e forma um filme monomolecular de fosfolipídios sobre uma hipofase aquosa rica em proteínas. Junções oclusivas em torno das margens dos pneumócitos impedem a passagem de líquido tecidual para o lúmen dos alvéolos.

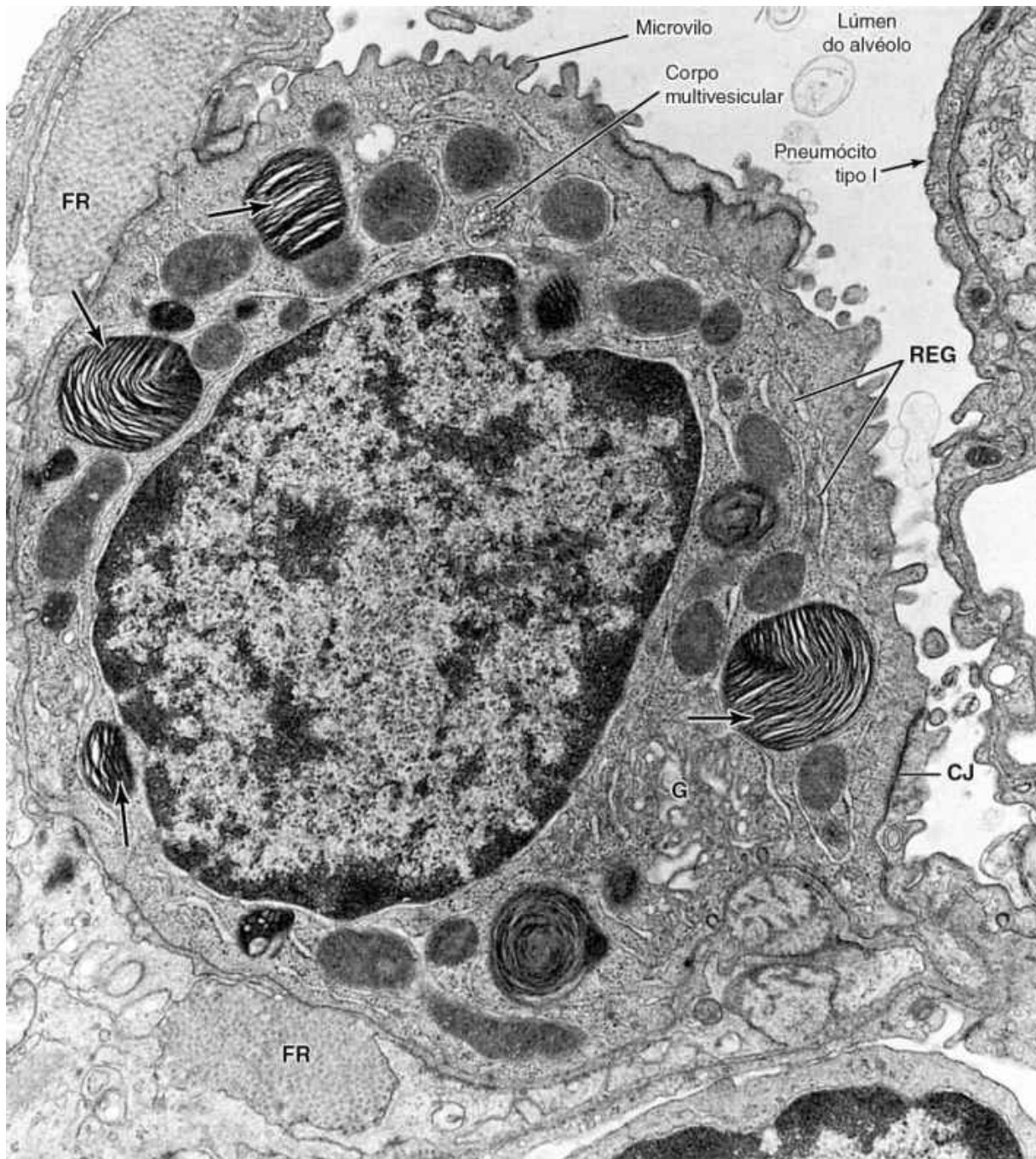



FIGURA 17.21 Micrografia eletrônica de um pneumócito tipo II. É uma célula arredondada em contato com o lúmen alveolar. Seu núcleo é esférico, e o citoplasma apresenta vários corpos lamelares contendo surfactante pulmonar (*setas*). Observe o delgado citoplasma de um pneumócito tipo I. FR: fibras reticulares; REG: retículo endoplasmático granuloso; G: complexo de Golgi; CJ: complexo juncional. (17.000×. Cortesia de M.C. Williams.)

Nos fetos, essa película surfactante lipoproteica aparece nas últimas semanas da gestação, na mesma ocasião em que os corpos multilamelares surgem nos pneumócitos tipo II.

► Macrófagos alveolares e células dendríticas

Há uma grande população de macrófagos e células dendríticas no sistema respiratório, onde exercem, respectivamente, funções de fagocitose e processamento/apresentação de antígenos a linfócitos T. Os macrófagos alveolares fazem parte do sistema mononuclear fagocitário do organismo. Situam-se no interior dos septos interalveolares e de alvéolos (ver Figura 17.22).

Os macrófagos são também chamados de células de poeira, pois frequentemente têm em seu citoplasma fagossomos contendo partículas de carbono ou outras partículas inaladas e fagocitadas, observadas por microscopia óptica.

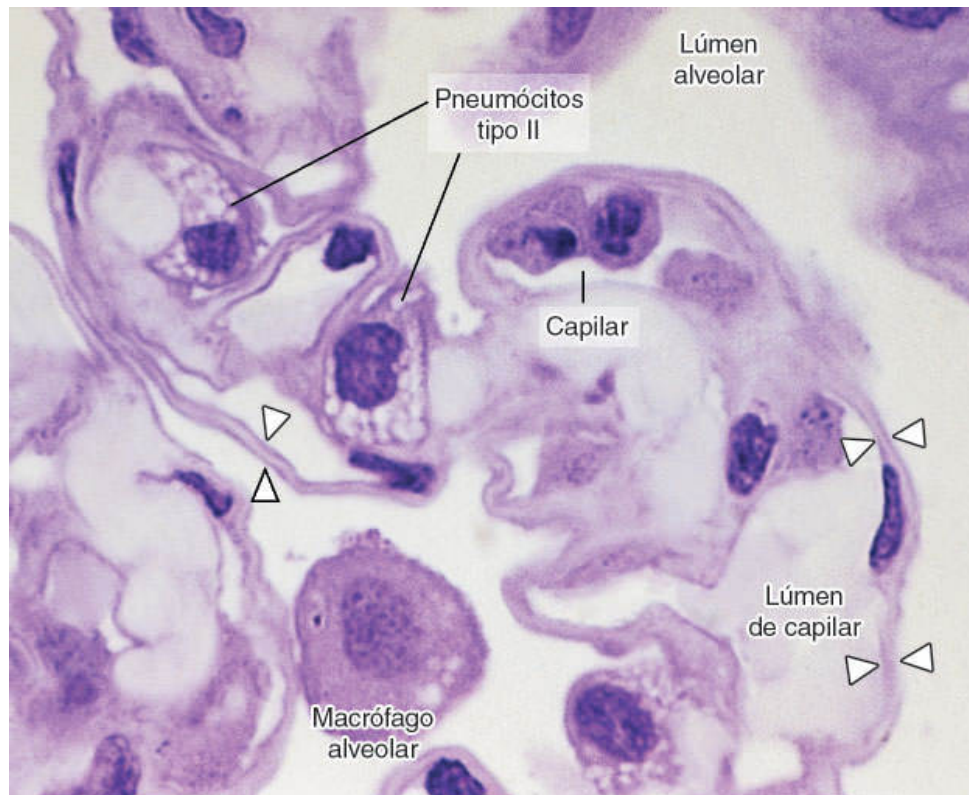



FIGURA 17.22 Septo interalveolar. Observe, entre os pares de *pontas de seta*, o delgado septo interalveolar que separa o sangue e o ar contido no lúmen alveolar. Esses septos são constituídos por uma membrana basal central e duas camadas muito finas de citoplasma de pneumócito tipo I e de célula endotelial do capilar. Um macrófago está presente no lúmen alveolar. Corte de pulmão fixado por injeção intra-alveolar de fixador. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

O fluido alveolar é removido para a porção condutora pelo movimento ciliar, que cria uma corrente de líquido, o qual se mistura com o muco dos brônquios, formando o líquido broncoalveolar. Este auxilia a remoção de partículas e substâncias prejudiciais que possam penetrar com o ar inspirado. O líquido broncoalveolar contém diversas enzimas, como lisozima, colagenase e

betaglicuronidase, provavelmente produzidas pelos macrófagos alveolares e, em parte, pelas células em clava.

► Células endoteliais dos capilares

As células endoteliais dos capilares são um importante componente dos septos interalveolares, pois constituem a delgada parede dos capilares sanguíneos, que formam uma abundante rede nas paredes. São, portanto, células muito numerosas e que têm o núcleo mais alongado que o dos pneumócitos. O endotélio é do tipo contínuo, não fenestrado (ver Figura 17.19).

► Outras células

Há nos septos populações menores de outras células do tecido conjuntivo, destacando-se fibroblastos e leucócitos.

PARA SABER MAIS

 Superfície total dos alvéolos

Calcula-se que os pulmões contenham cerca de 300 milhões de alvéolos, em cuja superfície ocorre troca de gases, calculada em cerca de 140 m^2.

HISTOLOGIA APLICADA

Diversos agentes (bactérias, vírus, certos fármacos, drogas ilícitas), que causam lesão nos pneumócitos tipo I e nas células endoteliais dos capilares pulmonares, levam à síndrome

do desconforto respiratório do adulto, devido a edema intra-alveolar e exsudato de fibrina, frequentemente seguidos por uma fibrose intersticial por acúmulo de fibras colágenas, que se instala rapidamente. Nessa situação, foi observado um aumento do RNA mensageiro para o colágeno no pulmão, associado à síntese aumentada dessa proteína. Essa síndrome causa alta mortalidade, principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade.

Outra condição mórbida é a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (doença da membrana hialina), causada pela deficiência de surfactante pulmonar, que pode resultar na morte do recém-nascido. É muito mais frequente nas crianças pré-termo do que nas nascidas a termo e representa a principal causa de mortalidade entre os prematuros. Sua incidência varia inversamente ao tempo de gestação. O pulmão imaturo é deficiente tanto na quantidade como na composição do surfactante. No recém-nascido a termo (nascido após 39 semanas de gestação), o início da respiração coincide com a liberação de grande quantidade de surfactante armazenado no citoplasma dos pneumócitos tipo II, o que diminui a tensão superficial dos alvéolos. Isso reduz a força necessária para inflá-los, e o trabalho respiratório é menor. No entanto, na síndrome, a microscopia mostra que os alvéolos estão colabados, e os bronquíolos respiratórios e os ductos alveolares estão distendidos e contêm líquido. Um material eosinófilo, rico em fibrina, chamado de membrana hialina, cobre os ductos alveolares. Por isso, inicialmente essa síndrome foi chamada de doença da membrana hialina. A síntese de surfactante pode ser induzida pela administração de glicocorticoides, a medicação usada nos casos de síndrome do

desconforto respiratório do recém-nascido. Atualmente, há surfactantes sintéticos e surfactantes extraídos de pulmões de animais, que podem ser aplicados por meio de intubação traqueal a recém-nascidos portadores da síndrome.

► Barreira hematoaérea

O ar alveolar é separado do sangue capilar por quatro estruturas que compõem a barreira hematoaérea: o citoplasma do pneumócito tipo I, a lâmina basal dessa célula, a lâmina basal do capilar sanguíneo situado no interior do septo interalveolar e o citoplasma da célula endotelial do capilar (ver Figura 17.22). A espessura total dessas quatro estruturas é de 0,1 a 1,5 mm. Geralmente, as duas lâminas basais se fundem, formando uma membrana basal única (ver Figuras 17.19 e 17.23), diminuindo a distância na qual os gases devem se difundir.

O O_2 do ar alveolar passa para o sangue capilar através das estruturas citadas, e o CO_2 difunde-se em direção contrária. A liberação do CO_2 a partir de ácido carbônico (H_2CO_3) é catalisada pela enzima anidrase carbônica existente nas hemácias.

► Poros alveolares

Com certa frequência os septos interalveolares apresentam poros de 10 a 15 mm de diâmetro, comunicando dois alvéolos adjacentes. Esses poros equalizam a pressão do ar nos alvéolos e possibilitam a circulação colateral do ar, quando um bronquíolo é obstruído.

VASOS SANGUÍNEOS DOS PULMÕES

A circulação sanguínea do pulmão compreende vasos funcionais (pertencentes à pequena circulação) e vasos nutridores (sistêmicos).

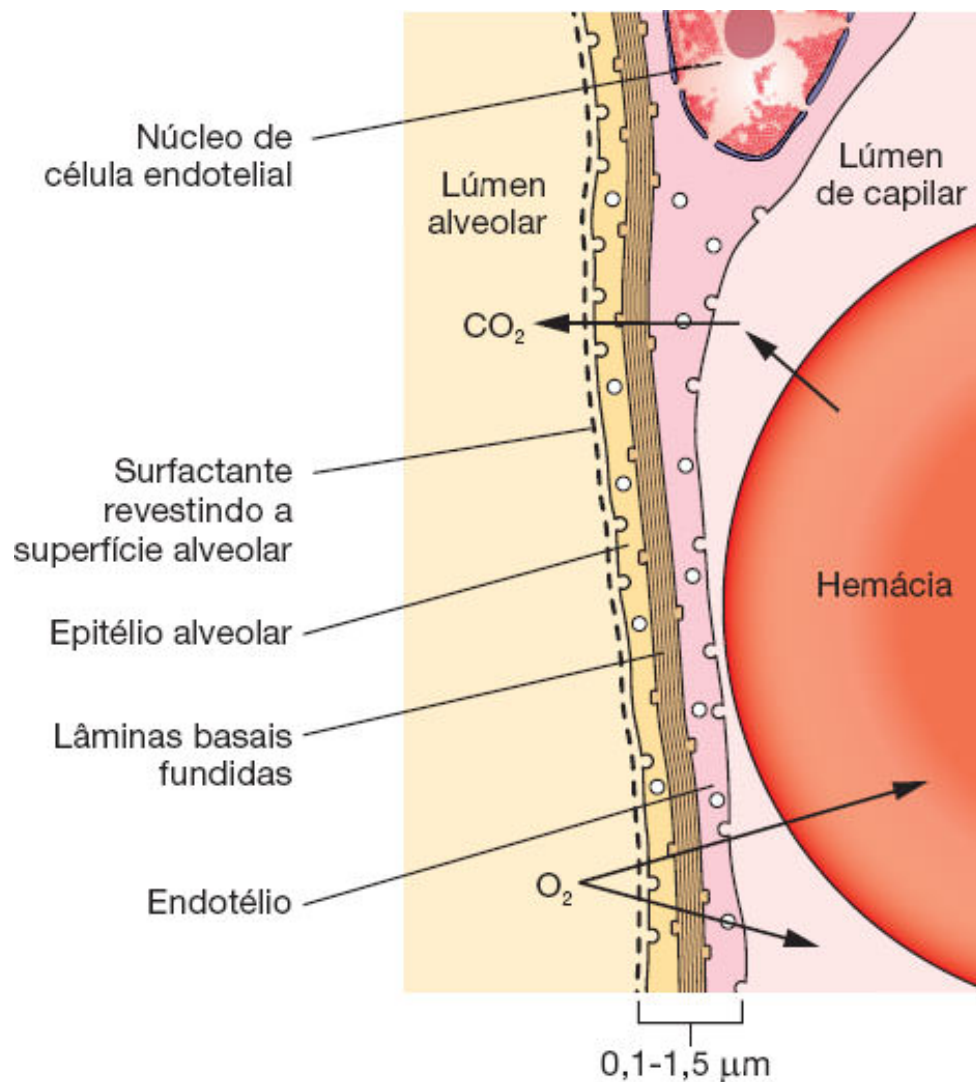



FIGURA 17.23 Barreira hematoaérea. A barreira entre o sangue e o ar inspirado consta de surfactante lipoproteico, citoplasma dos pneumócitos tipo I, lâmina basal e citoplasma da célula endotelial. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ganong, 1977.)

A circulação funcional é representada pelas artérias e veias pulmonares. As artérias pulmonares são do tipo elástico, de paredes delgadas, porque nelas é baixa a pressão sanguínea. Elas transportam sangue venoso para ser oxigenado nos alvéolos pulmonares. Dentro do pulmão, as artérias pulmonares se ramificam, acompanhando a árvore brônquica (ver Figura 17.7); os ramos arteriais são envolvidos pela adventícia dos brônquios e bronquíolos. Na altura dos ductos alveolares os ramos arteriais originam a rede capilar, que se dispõe em torno dos alvéolos, passando no interior dos septos interalveolares. Essa rede capilar entra em contato direto com o epitélio alveolar e é responsável pelas trocas gasosas entre o sangue e o ar alveolar. O pulmão apresenta a rede capilar mais desenvolvida de todo o organismo.

Da rede capilar originam-se vênulas cujo trajeto pelo parênquima pulmonar é afastado dos ductos condutores de ar, passando ao longo dos septos interlobulares (ver Figura 17.7). Após saírem dos lóbulos, as veias contendo sangue oxigenado acompanham a árvore brônquica, dirigindo-se para o hilo.

Os vasos nutridores compreendem as artérias e as veias brônquicas, que levam sangue com nutrientes e O_2 para todo o parênquima pulmonar. Os ramos da artéria brônquica acompanham a árvore brônquica até os bronquíolos respiratórios, onde se anastomosam com pequenos ramos da artéria pulmonar.

VASOS LINFÁTICOS DOS PULMÕES

Distribuem-se acompanhando os brônquios e os vasos pulmonares (ver Figura 17.7); são encontrados também nos septos

interlobulares, dirigindo-se todos para os linfonodos da região do hilo. Essa rede linfática é chamada de rede profunda, para ser distinguida da rede superficial, que compreende os linfáticos existentes na pleura visceral. Os vasos linfáticos da rede superficial acompanham a pleura em toda a sua extensão ou podem penetrar o parênquima pulmonar através dos septos interlobulares, dirigindo-se também para os linfonodos do hilo pulmonar.

HISTOLOGIA APLICADA

Na insuficiência cardíaca congestiva, os pulmões tornam-se congestionados com sangue, em consequência da redução da capacidade de bombeamento do coração. Devido ao acúmulo de sangue, as paredes dos capilares se rompem, e as hemácias escapam para o interior dos alvéolos, onde são fagocitadas pelos macrófagos alveolares. Nesses casos, os macrófagos são chamados de células da insuficiência cardíaca, podendo aparecer no escarro. Elas apresentam reação histoquímica positiva para ferro, porque contêm pigmento com ferro derivado da hemoglobina das hemácias fagocitadas.

Algumas situações levam a um aumento na síntese de colágeno tipo I no tecido conjuntivo dos septos interalveolares, causando forte desconforto respiratório decorrente da fibrose intersticial. Nas porções terminais da árvore brônquica e nos alvéolos não existem vasos linfáticos.

PLEURA

Pleura é a serosa que envolve o pulmão, formada por dois folhetos, o parietal e o visceral (ver Figura 17.7), que são contínuos na região do hilo do pulmão. Ambos os folhetos são formados por mesotélio e uma fina camada de tecido conjuntivo, que contém fibras colágenas e elásticas (Figura 17.24). As fibras elásticas do folheto visceral se continuam com as do parênquima pulmonar.

Os dois folhetos delimitam, para cada pulmão, uma cavidade independente e inteiramente revestida pelo mesotélio (ver Figura 17.7). Em condições normais, essa cavidade pleural é virtual, contendo apenas uma película de líquido que age como lubrificante, tornando possível o deslizamento suave dos dois folhetos durante os movimentos respiratórios e impossibilitando o atrito entre o mesotélio visceral e o parietal.

A pleura, assim como o revestimento de outras cavidades serosas (peritônio e pericárdio), é uma estrutura de grande permeabilidade, o que explica a frequência de acúmulo de líquidos entre os dois folhetos pleurais (derrame pleural). Esse líquido deriva do plasma sanguíneo por transudação através da parede dos capilares, provocada por processos patológicos. Em contrapartida, em determinadas condições, líquidos ou gases contidos na cavidade da pleura são rapidamente absorvidos.

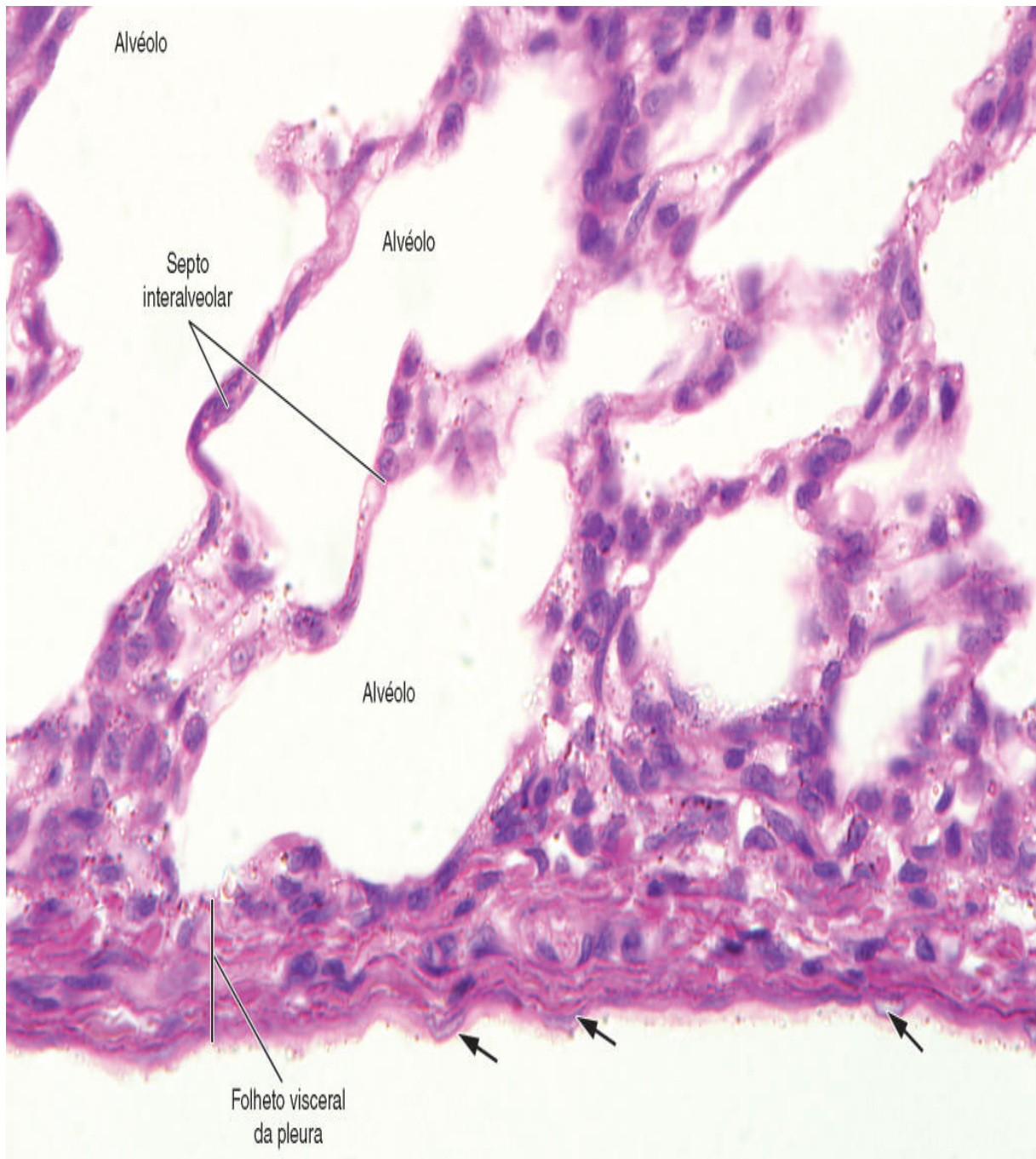



FIGURA 17.24 Corte transversal da superfície do pulmão. Observe o folheto visceral da pleura, aderido ao parênquima pulmonar. Ele é constituído por tecido conjuntivo e revestido por um mesotélio (epitélio simples pavimentoso), cujos núcleos estão apontados por *setas*. (HE. Pequeno aumento.)

BIBLIOGRAFIA

Andrews P. A scanning electron microscopic study of the extrapulmonary respiratory tract. Am J Anat. 1974; 139:421.

Arsalane K, Broeckaert F, Knoops B et al. Clara cell specific protein (CC16) expression affer acute lung inflammation induced by intratracheal lipopolysaccharide administration. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:1624-30.

Elia J, Aoki A, Maldonado CA. Response of bronchiolar Clara cells induced by a domestic insecticide. Analysis of CC10 kDa protein content. Histochem Cell Biol. 2000; 113:125-33.

Ganong WF. Review of medical physiology. 8. ed. Los Altos: Lange; 1977. Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. Respir Physiol. 1978; 32:121-40.

Greenwood MF, Holland P. The mammalian respiratory tract surface: a scanning electron microscope study. Lab Invest. 1972; 27:296-304.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Kikkawa Y, Smith F. Cellular and biochemical aspects of pulmonary surfactant in health and disease. Lab Invest. 1983; 49:122-39.

Kim DY, Sato A, Fukuyama S et al. The airway antigen sampling system: respiratory M cells as an alternative gateway for inhaled antigens. J Immunol. 2011; 186:4253-62.

Reynolds SD, Giangreco A, Power JH et al. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. Am J Pathol. 2000; 156:269-78.

Reynolds SD, Malkinson AM. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. Int J Biochem Cell Biol. 2010; 42:1-4.

Thurlbeck WM, Abell RM (Ed.). The lung: structure, function, and disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1978.

Questões múltipla escolha

1) **Quais alternativas são complementares em relação ao sistema respiratório?**

a) Existem duas porções: condutora e respiratória

b) A porção condutora somente conduz o ar inspirado aos pulmões

c) A maior parte da porção condutora apresenta epitélio respiratório, apoiado sobre uma parede onde há tecido conjuntivo, cartilagem e musculatura lisa

d) O sistema de tubos condutores vai se tornando mais espesso até chegar nos pulmões

e) A porção respiratória é formada por bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos

2) **Quais alternativas completam a frase “O epitélio respiratório caracteriza-se por ser pseudoestratificado colunar ciliado e...”?**

a) Por apresentar apenas células colunares ciliadas

b) Por apresentar células ciliadas, células caliciformes, células em escova, células basais e células granulares

c) Por revestir a área respiratória das fossas nasais, seios paranasais, nasofaringe, traqueia e brônquios

d) Por formar com o tecido conjuntivo uma mucosa rica em células do sistema imunitário, que são importantes para a defesa contra impurezas do ar

e) Por ser recoberto por muco secretado pelas células caliciformes e pelas glândulas mistas presentes na lâmina própria

3) Assinale duas alternativas incorretas:

a) A parede da laringe, traqueia e brônquios apresenta peças cartilaginosas incompletas que garantem a passagem do ar

b) Com a ramificação dos brônquios em bronquíolos, ocorre diminuição das peças cartilaginosas e da musculatura lisa

c) As ramificações que ocorrem a partir da traqueia são: brônquios, bronquíolos, bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios

d) Nos pontos de ramificação dos brônquios existe tecido linfoide associado, podendo haver formação de nódulos

e) Nos bronquíolos o epitélio passa de colunar a cúbico, as células caliciformes diminuem, bem como os corpos neuroepiteliais

4) Sobre a porção respiratória é correto dizer que:

a) A transição para a porção condutora ocorre nos bronquíolos respiratórios

b) As células de Clara fazem parte dos bronquíolos terminais e respiratórios

c) O ducto alveolar consiste no conjunto de alvéolos presentes nas ramificações dos bronquíolos

d) As fibras musculares lisas são encontradas na parede de todos os ductos alveolares

e) Na parede dos ductos alveolares vai ocorrendo substituição das fibras musculares lisas por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e reticulares

5) **“O ar alveolar é separado do sangue capilar por quatro estruturas” formadas respectivamente por:**

a) Pneumócito tipo I, lâmina própria rica em fibras colágenas, lâmina basal do capilar, célula endotelial

b) Pneumócito tipo I, lâmina própria rica em fibras colágenas, lâmina basal do pneumócito tipo II, pneumócito tipo II

c) Pneumócito tipo I, lâmina basal dessa célula, lâmina basal do pneumócito tipo II, pneumócito tipo II

d) Pneumócito tipo I, lâmina basal dessa célula, lâmina basal da célula endotelial, célula endotelial

e) Pneumócito tipo I, lâmina própria rica em fibras colágenas, lâmina basal da célula endotelial, pneumócito tipo II

6) Quais alternativas são incorretas a respeito das células presentes nos alvéolos?

a) Pode-se mencionar quatro tipos celulares: células endoteliais, pneumócito tipo I, pneumócitos tipo II, macrófagos alveolares

b) As células endoteliais têm fenestras e lâmina basal descontínua

c) Os pneumócitos do tipo I são muito delgados e apresentam junções de oclusão, formando uma barreira

d) Os pneumócitos do tipo II apresentam corpos multilamelares que contêm fosfolipídios, proteínas e glicosaminoglicanos importantes para aumentar a tensão superficial nos alvéolos

e) Os macrófagos são chamados de células de poeira, porque limpam a superfície do epitélio alveolar

7) Nos pulmões, macrófagos e células dendríticas:

a) Estão nos alvéolos e têm funções de fagocitar e apresentar antígenos aos linfócitos T, respectivamente

b) Estão no tecido muscular dos bronquíolos e têm funções de fagocitose e apresentação de antígenos

c) São identificados como células de poeira, porque ambos apresentam partículas em seu citoplasma

d) Ambos produzem o líquido broncoalveolar, que contém enzimas

e) Estão sempre associados à parede do alvéolo e nunca estão em seu interior.

18 PELE E ANEXOS

INTRODUÇÃO

A pele recobre a superfície do corpo e é constituída por um tecido epitelial de origem ectodérmica, a epiderme, e um tecido conjuntivo de origem mesodérmica, a derme. Dependendo da espessura da epiderme, distinguem-se a pele espessa e a fina (Figuras 18.1 e 18.2, respectivamente). A pele espessa é encontrada na palma das mãos, na planta dos pés e recobrindo

algumas articulações. O restante do corpo é protegido por pele fina. Abaixo e em continuidade com a derme, encontra-se a hipoderme ou tecido celular subcutâneo, que não faz parte da pele, apenas lhe serve de união com os órgãos subjacentes. A hipoderme é um tecido conjuntivo frouxo que pode conter muitas células adiposas, constituindo o panículo adiposo.

A pele é o maior órgão do corpo humano, compondo 16% do peso corporal, e desempenha múltiplas funções. Graças à estrutura da epiderme, com suas múltiplas camadas celulares e camada córnea, ela protege o organismo contra desidratação, atrito, agentes químicos e patógenos. Por meio de suas terminações nervosas sensoriais, a pele recebe constantemente informações sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso central. Em virtude de seus vasos sanguíneos e glândulas, colabora com a termorregulação do organismo. Suas glândulas sudoríparas participam da termorregulação e da excreção de várias substâncias. Um pigmento que é produzido e acumulado na epiderme, a melanina, tem função protetora contra os raios ultravioleta. Na pele também se forma vitamina D_3 pela ação da radiação ultravioleta do sol sobre precursores sintetizados no organismo. Ela apresenta ainda células do sistema imunitário, que atuam contra a invasão de microrganismos.

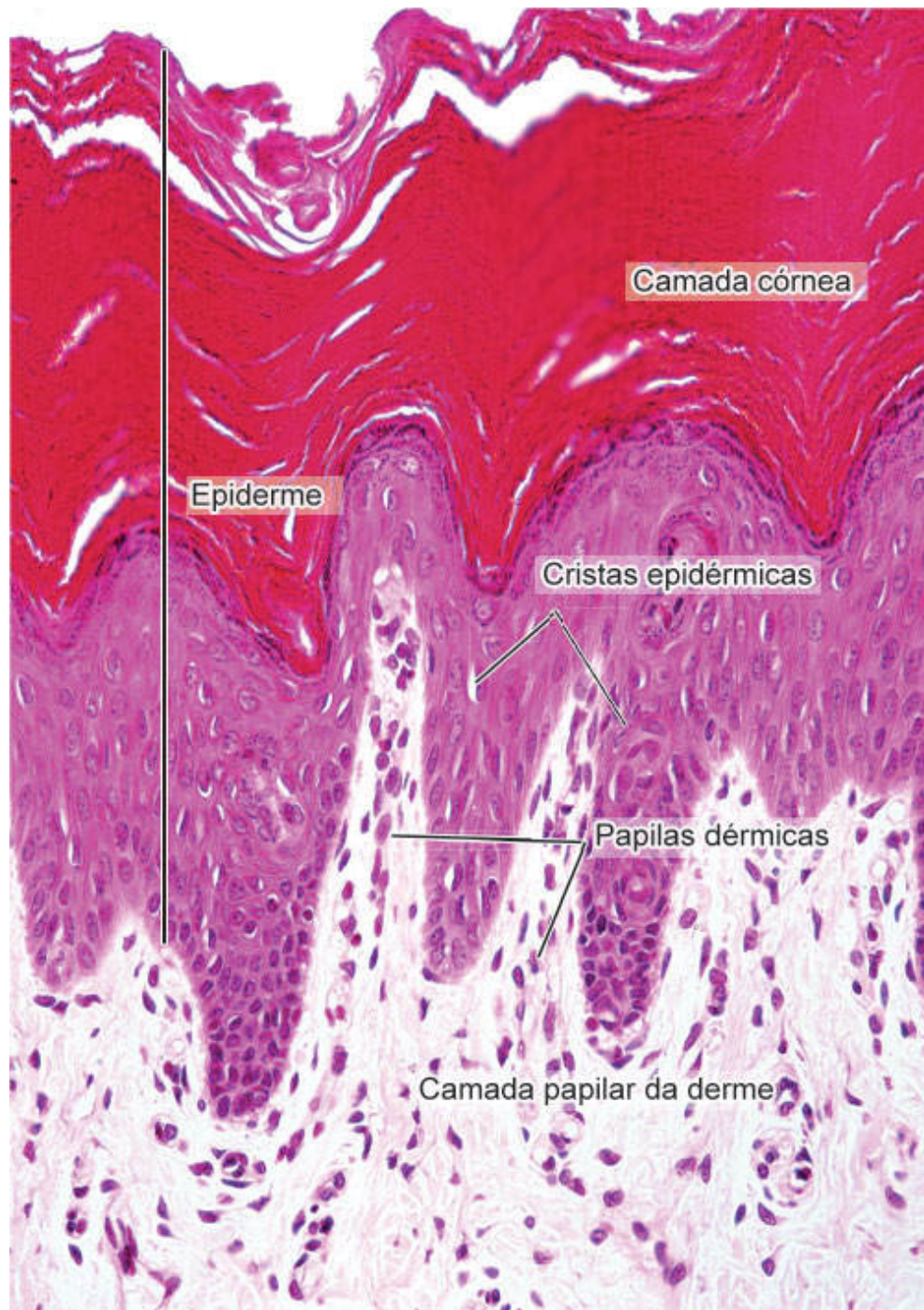



FIGURA 18.1 Fotomicrografia de corte de pele espessa, na qual podem ser observadas a epiderme, com suas várias camadas (inclusive a camada córnea, mais superficial) e cristas epidérmicas, e a derme, com as papilas dérmicas penetrando a epiderme. (Hematoxilina-eosina [HE]. Médio aumento.)

A junção entre a epiderme e a derme é irregular. A derme tem projeções, as papilas dérmicas, que se encaixam em reentrâncias da epiderme, as cristas epidérmicas, aumentando a coesão entre essas duas camadas. Essa coesão é muito importante, porque a pele está constantemente sujeita a agressões mecânicas provenientes de múltiplas direções. Pelos, unhas e glândulas sudoríparas, sebáceas e mamárias são estruturas anexas da pele. As glândulas mamárias serão descritas no Capítulo 22, *Sistema Genital Feminino*.

EPIDERME

É constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado (com camada córnea), cujas células mais abundantes são os queratinócitos. A epiderme apresenta ainda outros três tipos de células: os melanócitos, as células de Langerhans e as de Merkel.

A espessura e a estrutura da epiderme variam com o local estudado, sendo mais espessa e complexa na palma das mãos, na planta dos pés e em algumas articulações. Nessas regiões, a espessura chega até a 1,5 mm e, vista da derme para a superfície, apresenta cinco camadas (Figura 18.3) – basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea –, descritas a seguir.

A camada basal é constituída por células prismáticas ou cuboides, ligeiramente basófilas, que repousam sobre a membrana basal que separa a epiderme da derme. A camada basal, rica em células-tronco (*stem cells*) da epiderme, é também chamada de germinativa. Apresenta atividade mitótica, sendo responsável, junto com a camada seguinte (espinhosa), pela

constante renovação da epiderme. Os queratinócitos proliferam na camada basal e migram em direção à superfície da epiderme, diferenciando-se progressivamente até contribuir para a formação da camada córnea. Fatores mitogênicos produzidos pelos fibroblastos presentes na derme subjacente, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), o fator de crescimento de fibroblastos 7 e 10 (FGF-7 e FGF-10) e diversos ligantes para o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), são muito importantes para a proliferação celular na camada basal. Calcula-se que a epiderme humana se renove a cada 15 a 30 dias, dependendo principalmente do local e da idade da pessoa. Os queratinócitos contêm filamentos intermediários de queratina, que se tornam mais abundantes à medida que a célula avança para a superfície.

A camada espinhosa (ver Figuras 18.1, 18.3 e 18.4) é formada por células cuboides ou ligeiramente achatadas, com volume maior que o das células da camada basal, de núcleo central e citoplasma com feixes de filamentos de queratina (tonofilamentos). Nessa camada os queratinócitos estão unidos entre si por inúmeras junções intercelulares do tipo desmossomo. Em preparações histológicas, essas junções aparecem como pequenas projeções celulares, o que confere a cada célula um aspecto espinhoso (ver Figura 18.4). Ao microscópio eletrônico, verifica-se que os tonofilamentos terminam inserindo-se nos espessamentos citoplasmáticos dos desmossomos (Figura 18.5). Os filamentos de queratina e os desmossomos têm importante papel na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito.

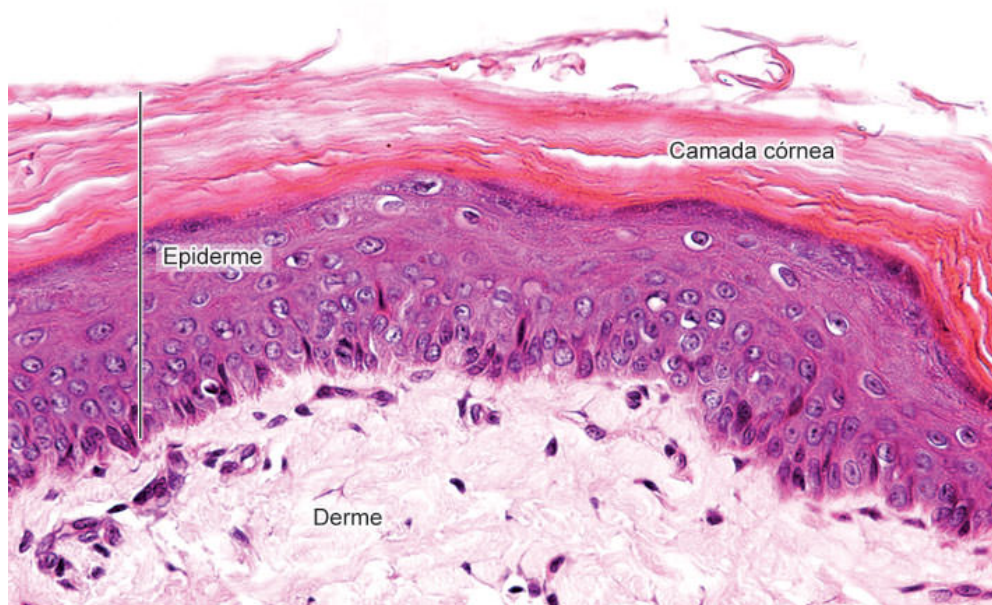



FIGURA 18.2 Fotomicrografia de corte de pele fina. Em comparação com a Figura 18.1, a epiderme é menos espessa, e a interface entre derme e epiderme é mais regular. (HE. Médio aumento.)

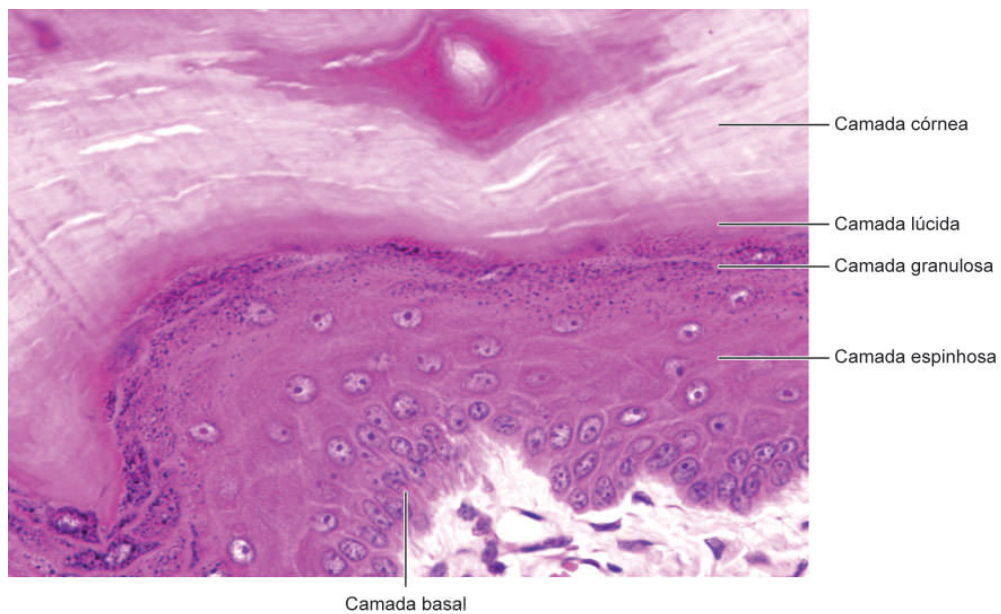



FIGURA 18.3 Fotomicrografia de corte de pele espessa, na qual podem ser observadas a epiderme com suas várias camadas: basal (junto à membrana basal e à derme), espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. (HE. Médio aumento.)

A camada granulosa tem apenas três a cinco fileiras de células poligonais achatadas, núcleo central e citoplasma carregado de grânulos basófilos (ver Figura 18.3), chamados de grânulos de querato-hialina, que não são envolvidos por membrana. Esses grânulos contêm uma proteína rica em histidina fosforilada e também proteínas com cisteína. Os grânulos de querato-hialina são importantes para a condensação dos tonofilamentos, previamente à formação da camada córnea. Outra característica das células da camada granulosa, que somente pode ser visualizada ao microscópio eletrônico, são os grânulos lamelares, com 0,1 a 0,3 mm, que contêm discos lamelares formados por bicamadas lipídicas e são envoltos por membrana. Esses grânulos se fundem com a membrana plasmática e expulsam seu conteúdo para o espaço intercelular da camada granulosa, onde o material lipídico se deposita, contribuindo para a formação de uma barreira contra a penetração de substâncias e para tornar a pele impermeável à água, impedindo a desidratação do organismo. Durante a evolução, esse impermeabilizante epidérmico surgiu nos répteis, e esse foi um evento importante para tornar possível a vida fora da água.

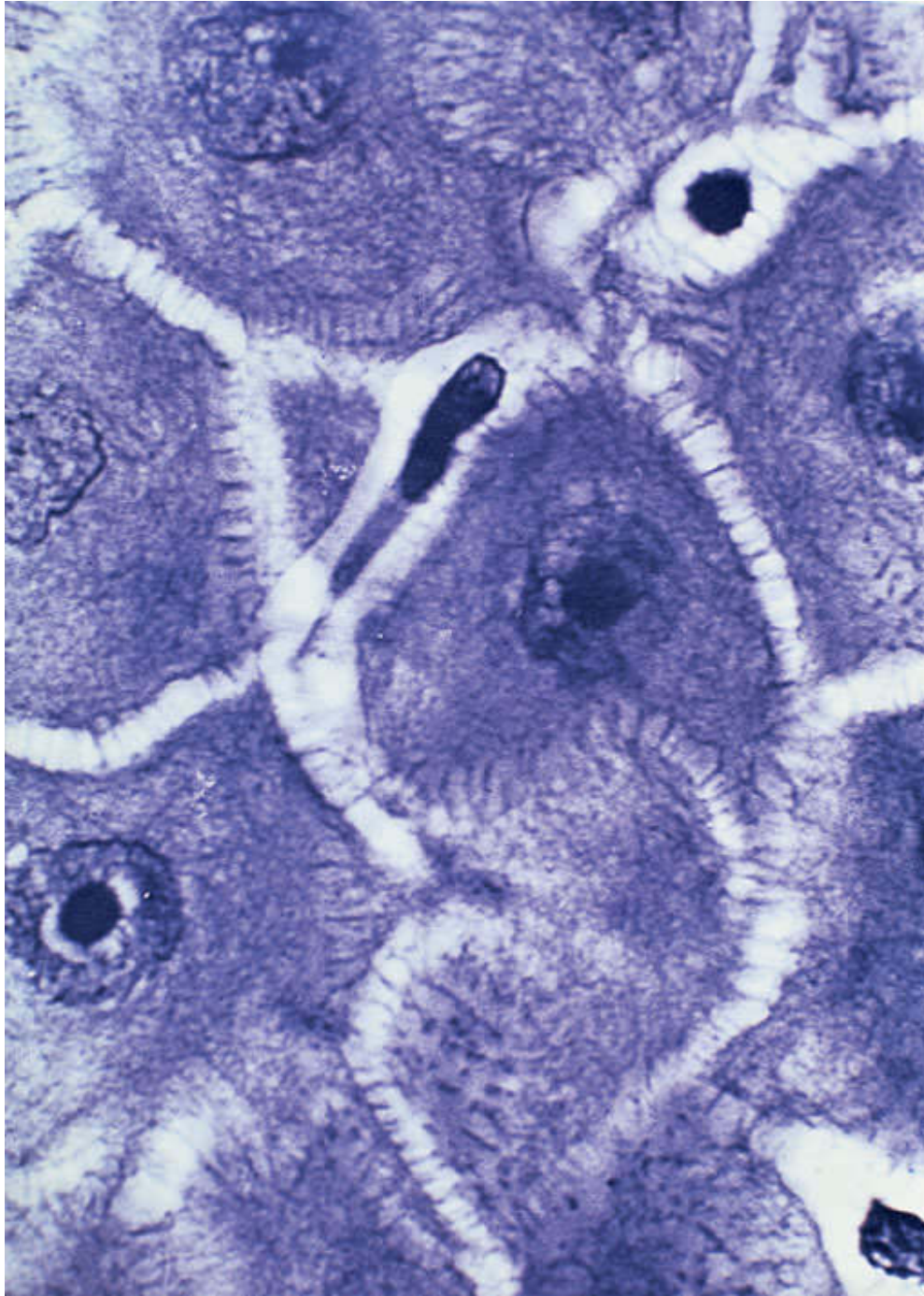



FIGURA 18.4 Grande aumento das células da camada espinhosa da epiderme. Este corte foi processado para demonstrar a queratina por imunocitoquímica, mostrando os feixes de filamentos de queratina no citoplasma e seus prolongamentos. Também se podem observar os prolongamentos celulares, em que se localizam desmossomos que unem fortemente as células dessa camada para resistir à abrasão. (Grande aumento.)

A camada lúcida, mais evidente na pele espessa, é constituída por uma delgada camada de células achatadas, eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e organelas citoplasmáticas foram digeridos por enzimas dos lisossomos e desapareceram. O citoplasma apresenta numerosos filamentos de queratina, compactados e envolvidos por material elétron-denso. Ainda se podem ver desmossomos entre as células ao microscópio eletrônico, mas as células são indistinguíveis ao microscópio óptico.

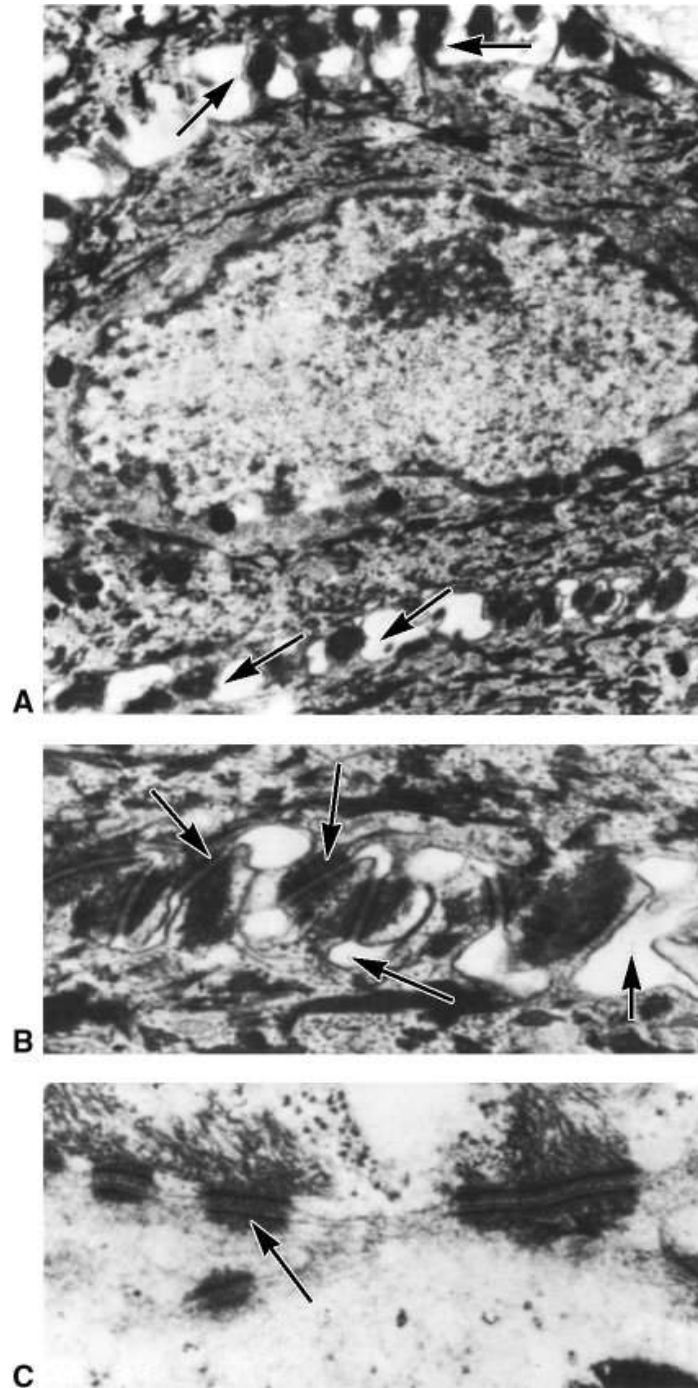



FIGURA 18.5 Micrografia eletrônica da camada espinhosa de pele humana espessa. **A.** Célula da camada espinhosa, mostrando seu núcleo e o citoplasma com feixes de filamentos intermediários e grânulos de melanina. De cada lado da célula, são bem visíveis as pequenas expansões citoplasmáticas que se tocam com as células adjacentes (*setas*). (14.000×.) **B.** Observam-se as pequenas expansões citoplasmáticas (*setas superiores*) de duas células

adjacentes, com os desmossomos e espaços intercelulares (*setas inferiores*). (24.000×.) **C.** Observam-se vários desmossomos, nos quais podem ser vistas claramente duas linhas escuras, paralelas e grossas. Entre elas aparecem três linhas finas, também paralelas (mais visíveis no desmossomo indicado pela *seta*). Na *porção superior*, note os feixes de filamentos intermediários inserindo-se nos desmossomos. (75.000×. Cortesia de C. Barros.)

A camada córnea tem espessura muito variável e é constituída por células achatadas, mortas e sem núcleo (ver Figuras 18.1 a 18.3), cujo citoplasma se apresenta repleto de queratina. A queratina contém pelo menos seis polipeptídios diferentes, com peso molecular entre 40 e 70 kDa. A composição dos tonofilamentos se modifica à medida que os queratinócitos se diferenciam. As células da camada basal apresentam queratinas de baixo peso molecular (tipos 5 e 14, principalmente), enquanto os queratinócitos mais diferenciados sintetizam queratinas de peso molecular maior (tipos 1 e 10, principalmente). Na camada córnea os tonofilamentos se aglutinam junto com uma matriz formada pelos grânulos de querato-hialina. Nessa etapa da diferenciação, os queratinócitos estão transformados em placas sem vida e descamam continuamente.

Essa descrição da epiderme corresponde à epiderme na sua maior complexidade, que é encontrada na pele espessa. Na pele fina, a epiderme é mais simples, faltando frequentemente as camadas granulosa e lúcida, e apresenta uma camada córnea muito reduzida (ver Figura 18.2).

HISTOLOGIA APLICADA

Na psoríase, uma das mais comuns doenças inflamatórias da pele, ocorre aumento acentuado no número de mitoses na epiderme e diminuição na duração do ciclo mitótico dessas células. Em consequência, a epiderme se torna mais espessa e se renova com mais rapidez. As áreas acometidas apresentam acúmulos de placas esbranquiçadas de queratina descamada; muitas vezes, existe uma zona avermelhada em torno das áreas esbranquiçadas, outras vezes predominam as áreas avermelhadas. Embora as lesões visíveis sejam localizadas na pele e envolvam a epiderme e a derme, a psoríase pode ter repercussões mais gerais. Por exemplo, cerca de 7% dos pacientes com psoríase apresentam artrite (inflamação das articulações). Embora clinicamente esteja bem caracterizada, sua etiologia e patogênese são ainda pouco esclarecidas. Autoanticorpos específicos não foram identificados na psoríase, mas frequentemente ela acompanha diversas doenças autoimunes.

DERME

É o tecido conjuntivo (ver Figuras 18.1 e 18.2) em que se apoia a epiderme e que une a pele ao tecido subcutâneo, ou hipoderme. A derme apresenta espessura variável de acordo com a região observada, alcançando um máximo de 3 mm na planta do pé. Sua superfície externa é irregular, observando-se saliências, as papilas dérmicas, que acompanham as reentrâncias correspondentes da epiderme (ver Figura 18.1). As papilas são mais frequentes nas zonas sujeitas a pressões e atritos.

A derme oferece suporte à epiderme e é essencial para a sua nutrição, já que a epiderme não é vascularizada. Além disso, os vasos sanguíneos da derme são importantes para a função de termorregulação da pele. A derme é também importante para a percepção sensorial (tato, temperatura, dor) e para a defesa imunológica da pele.

A derme é constituída por duas camadas de limites pouco distintos: a papilar, superficial, e a reticular, mais profunda.

A camada papilar é delgada, constituída por tecido conjuntivo frouxo que forma as papilas dérmicas (ver Figura 18.1). Nessa camada foram descritas fibrilas especiais de colágeno, que, por um lado, se inserem na membrana basal e, por outro, penetram profundamente a derme. Essas fibrilas contribuem para prender a derme à epiderme. Os pequenos vasos sanguíneos observados nessa camada são responsáveis pela nutrição e oxigenação da epiderme.

PARA SABER MAIS

Melanócitos

A cor da pele se deve a vários fatores, e os de maior importância são: seu conteúdo em melanina e caroteno, a quantidade de capilares na derme e a cor do sangue nesses capilares. A pigmentação da pele é regulada por fatores genéticos, ambientais e endócrinos, que modulam a quantidade, o tipo e a distribuição de melaninas na pele, nos pelos e nos olhos.

A melanina é um pigmento de cor marrom-escura, produzido pelos melanócitos, que se encontram na junção da

derme com a epiderme ou entre os queratinócitos da camada basal da epiderme (Figuras 18.6 a 18.9). Os melanócitos são células que se originam das cristas neurais do embrião e invadem a pele entre a 12a e a 14a semana da vida intrauterina. Apresentam citoplasma globoso, de onde partem prolongamentos que penetram as reentrâncias das células das camadas basal e espinhosa e transferem os grânulos de melanina para as células dessas camadas (ver Figura 18.6). Os melanócitos não formam desmossomos com os queratinócitos, mas se prendem à membrana basal por meio de hemidesmossomos.

A melanina é sintetizada nos melanócitos com a participação da enzima tirosinase. Em razão da ação dessa enzima, o aminoácido tirosina é transformado primeiro em 3,4-di-hidroxifenilalanina (dopa). A tirosinase também age na dopa, produzindo dopaquinona, que, após várias transformações, converte-se em melanina. A tirosinase é sintetizada nos polirribossomos, introduzida nas cisternas do retículo endoplasmático granuloso e acumulada em vesículas formadas no complexo de Golgi (ver Figura 18.8). É nessas vesículas (melanossomos) que se inicia a síntese da melanina. Inicialmente coexistem melanina e tirosinase nos melanossomos (ver Figura 18.8). Quando cessa a síntese de melanina, o melanossomo está repleto de melanina e perde sua atividade tirosinásica, recebendo, então, o nome de grânulo de melanina.

Uma vez formados, os grânulos de melanina migram pelos prolongamentos dos melanócitos e são injetados, por mecanismo pouco conhecido, no citoplasma dos

queratinócitos, que funcionam como depósitos de melanina e contêm maior quantidade desse pigmento (ver Figura 18.7) do que os melanócitos. Os grânulos de melanina se fundem com os lisossomos dos queratinócitos; por isso, as células mais superficiais da epiderme não têm melanina. Nas células epiteliais os grânulos de melanina localizam-se em posição supranuclear (ver Figura 18.9), oferecendo proteção máxima ao ácido desoxirribonucleico (DNA) contra os efeitos prejudiciais da radiação solar.

O bronzeamento da pele por exposição à luz do sol ocorre inicialmente em razão do escurecimento da melanina preexistente e da aceleração da transferência de melanina para os queratinócitos. Em uma segunda etapa, a síntese da melanina é aumentada.

A camada reticular é mais espessa, constituída por tecido conjuntivo denso (Figura 18.10). Ambas as camadas contêm muitas fibras do sistema elástico (Figuras 18.11 e 18.12), responsáveis, em parte, pela elasticidade da pele. Além dos vasos sanguíneos e linfáticos, e dos nervos, também são encontradas na derme as seguintes estruturas, derivadas da epiderme: folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas.

HIPODERME

É formada por tecido conjuntivo frouxo, que une de maneira pouco firme a derme aos órgãos subjacentes. É a camada

responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas nas quais se apoia.

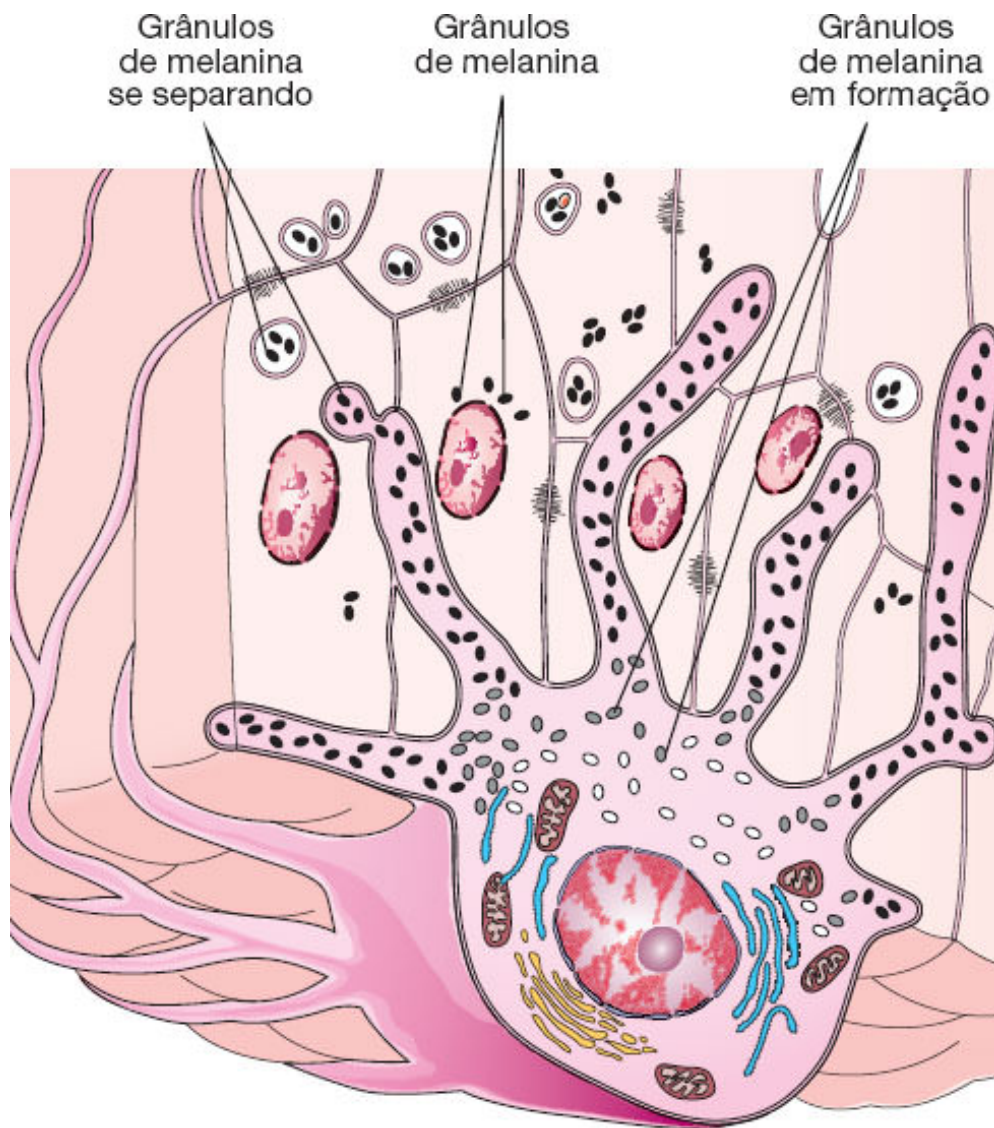



FIGURA 18.6 Desenho de um melanócito. Seus prolongamentos citoplasmáticos se insinuam entre as células da camada basal da epiderme. Esses prolongamentos estão cheios de grânulos de melanina, que são transferidos para o citoplasma dos queratinócitos.

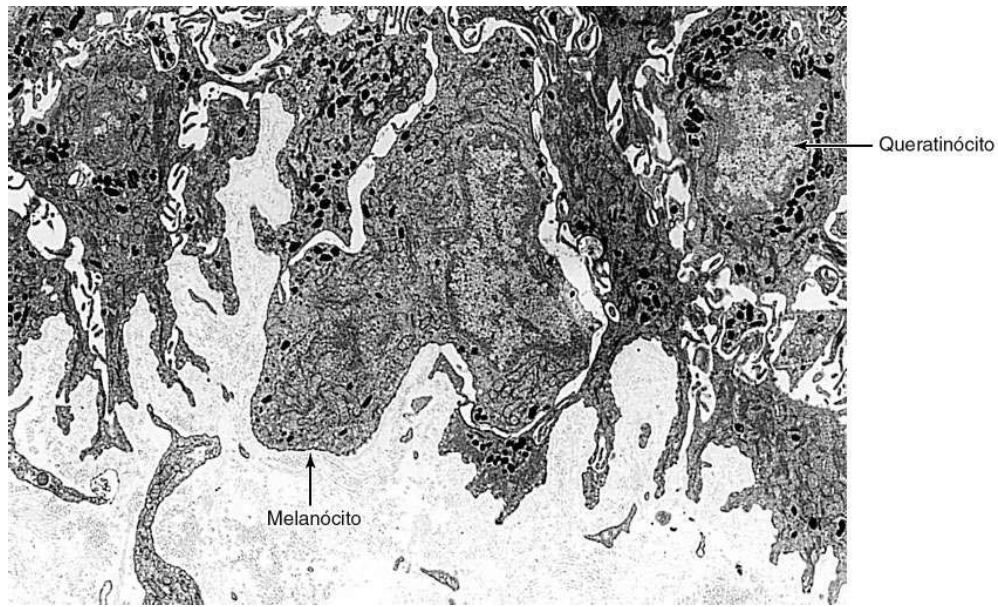



FIGURA 18.7 Micrografia eletrônica de melanócitos e queratinócitos. Note a maior quantidade de grânulos de melanina no queratinócito da *direita* do que no melanócito próximo. O material claro na *parte inferior* da micrografia é colágeno da derme. (1.800×.)

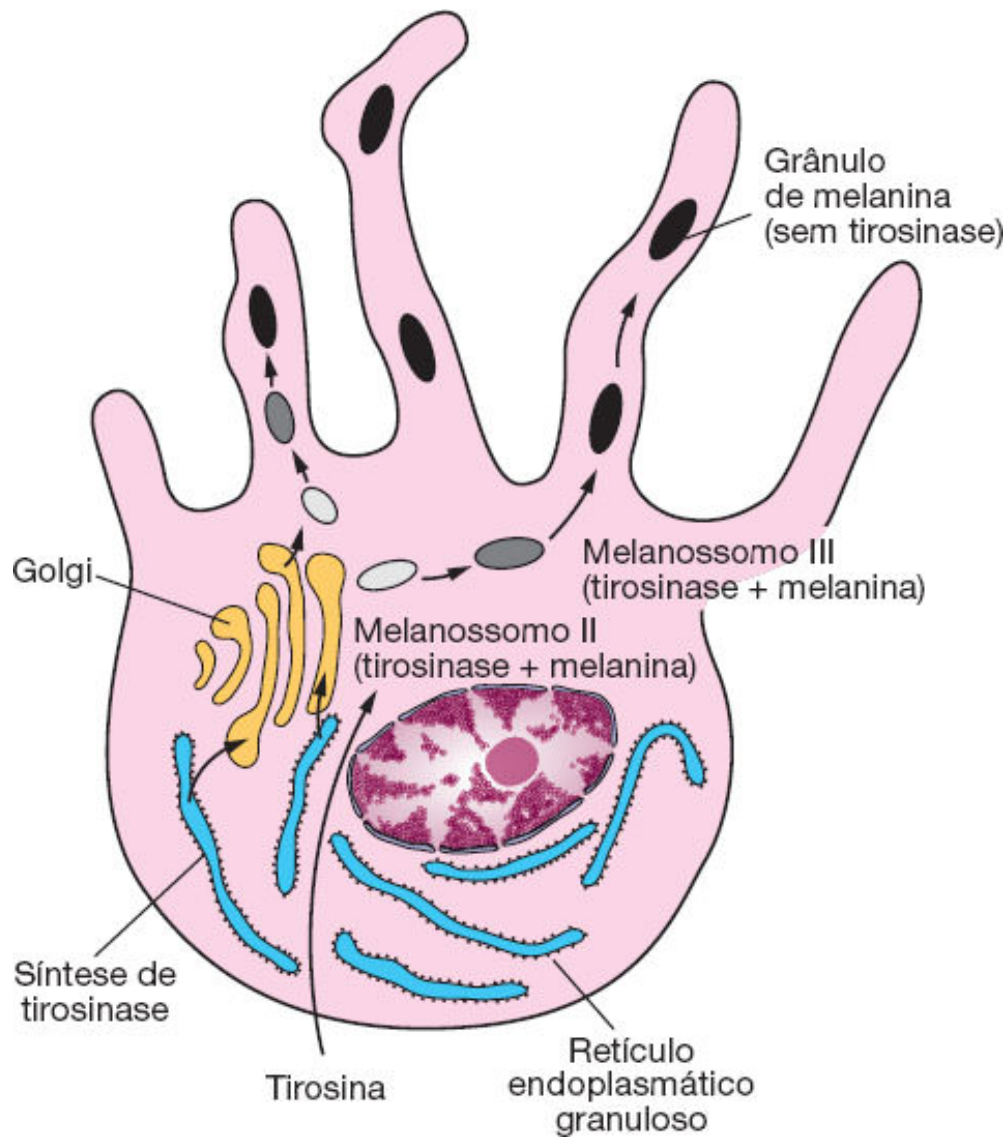



FIGURA 18.8 Ilustração de melanócito mostrando o processo de melanogênese. A tirosinase é sintetizada no retículo endoplasmático granuloso e daí passa ao complexo de Golgi, onde é acumulada em vesículas. Estas, uma vez livres no citoplasma e cheias de tirosinase, são os melanossomos I. É nelas que se inicia a síntese da melanina, graças à ação da tirosinase sobre a tirosina. As vesículas com tirosinase e melanina são os melanossomos II e III. A etapa seguinte do processo é o desaparecimento da tirosinase, constituindo-se os grânulos de melanina, os quais são transferidos para os queratinócitos por meio dos prolongamentos dos melanócitos.

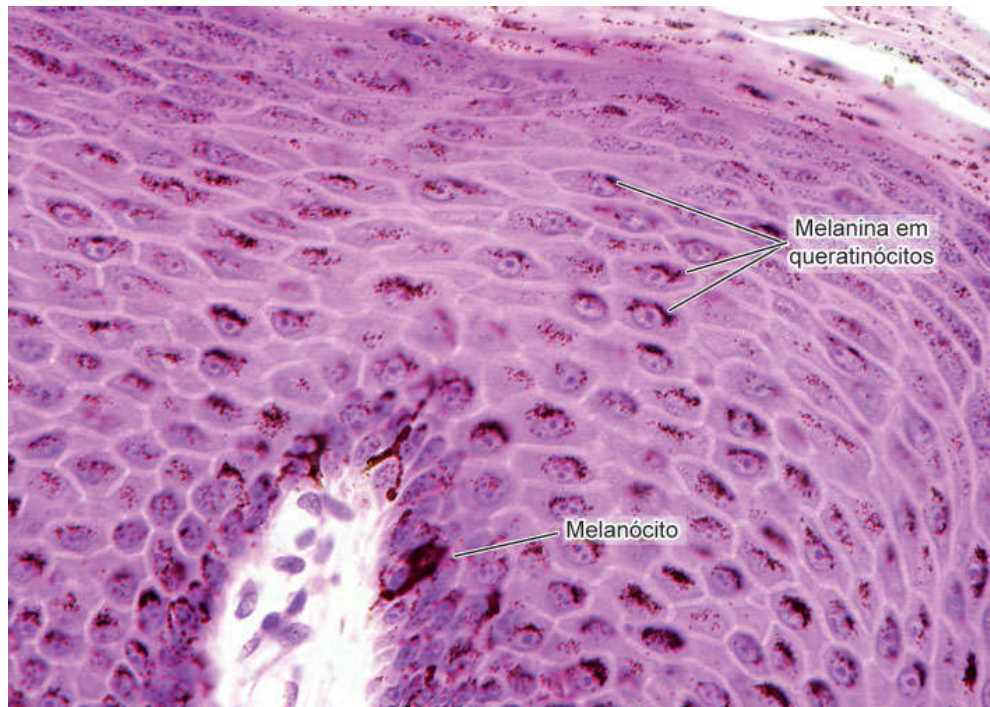



FIGURA 18.9 Fotomicrografia da epiderme mostrando acúmulos de melanina em queratinócitos. A melanina protege o DNA da radiação ultravioleta do sol, que provoca mutações genéticas, acumulando-se principalmente sobre os núcleos das células. A melanina é produzida pelos melanócitos na camada basal e transferida aos queratinócitos vizinhos. (HE. Médio aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

O albinismo resulta da incapacidade hereditária dos melanócitos de produzirem melanina. Geralmente, o albinismo é causado pela ausência de atividade da tirosinase ou pela incapacidade das células de transportarem tirosina para o seu interior. Com a falta de melanina, a pele não tem proteção contra a radiação solar, e os tumores de pele (carcinoma

basocelular, carcinoma espinocelular e melanomas) são mais frequentes do que em não albinos.

A degeneração e o desaparecimento de melanócitos em determinadas áreas da pele causam uma despigmentação localizada e assintomática, o vitiligo. Trata-se de uma doença comum, crônica, de etiologia desconhecida. Embora várias hipóteses tenham sido propostas para a sua etiologia, acredita-se que exista um componente autoimune ligado a mutações genéticas específicas. Estudos clínicos e experimentais recentes sugerem que existe uma destruição sistêmica de melanócitos, especialmente em mucosas, olhos e no labirinto auditivo. Existe uma associação frequente entre vitiligo, doenças autoimunes, manifestações oculares e perda de audição (4 a 20% dos pacientes).

Nos adultos, um terço dos tumores malignos se origina na pele, e muitos deles são derivados de células da camada basal da epiderme (carcinoma basocelular) ou de células da camada espinhosa (carcinoma espinocelular). Ambos, principalmente os carcinomas basocelulares, quando detectados muito cedo, podem ser removidos com sucesso. Os tumores da pele são mais frequentes nas pessoas de pele muito clara e que se expõem a muita radiação solar. Os melanomas são tumores muito invasivos que se originam dos melanócitos. As células desses tumores frequentemente se dividem muito rapidamente, atravessam a membrana basal, entram na derme e rapidamente invadem os vasos sanguíneos e linfáticos, provocando metástases.

PARA SABER MAIS

Células de Langerhans

As células de Langerhans localizam-se em toda a epiderme entre os queratinócitos; porém, são mais frequentes na camada espinhosa. Possuem muitos prolongamentos; contudo, em preparações histológicas comuns, aparecem arredondadas, com um halo claro ao seu redor, separando-as dos queratinócitos. Essas células se originam de células precursoras da medula óssea que são transportadas pelo sangue circulante. As células de Langerhans são móveis, capazes de captar antígenos, processá-los e apresentá-los aos linfócitos T, participando da defesa imunológica na pele e exercendo um papel importante nas reações imunitárias cutâneas (ver Capítulo 14, *Sistema Imunitário e Órgãos Linfáticos*).

Células de Merkel

Essas células existem em maior quantidade na pele espessa da palma das mãos e da planta dos pés, especialmente nas pontas dos dedos, onde a sensibilidade tátil é maior. Apresentam pequenos grânulos citoplasmáticos elétron-densos, de composição desconhecida. As células de Merkel, que se originam de precursores epidérmicos, localizam-se na parte profunda da epiderme, apoiadas na membrana basal e unidas aos queratinócitos por meio de desmossomos. Em contato com a base das células de Merkel existe uma estrutura em forma de disco, onde se inserem fibras nervosas aferentes (conduzem impulsos para o sistema nervoso central). As células de Merkel são mecanorreceptores

(sensibilidade tátil), embora existam algumas evidências de que elas também participem do sistema neuroendócrino difuso, secretando neuropeptídios que podem potencialmente regular a função de queratinócitos, fibroblastos, células imunitárias, vasos próximos e neurônios.

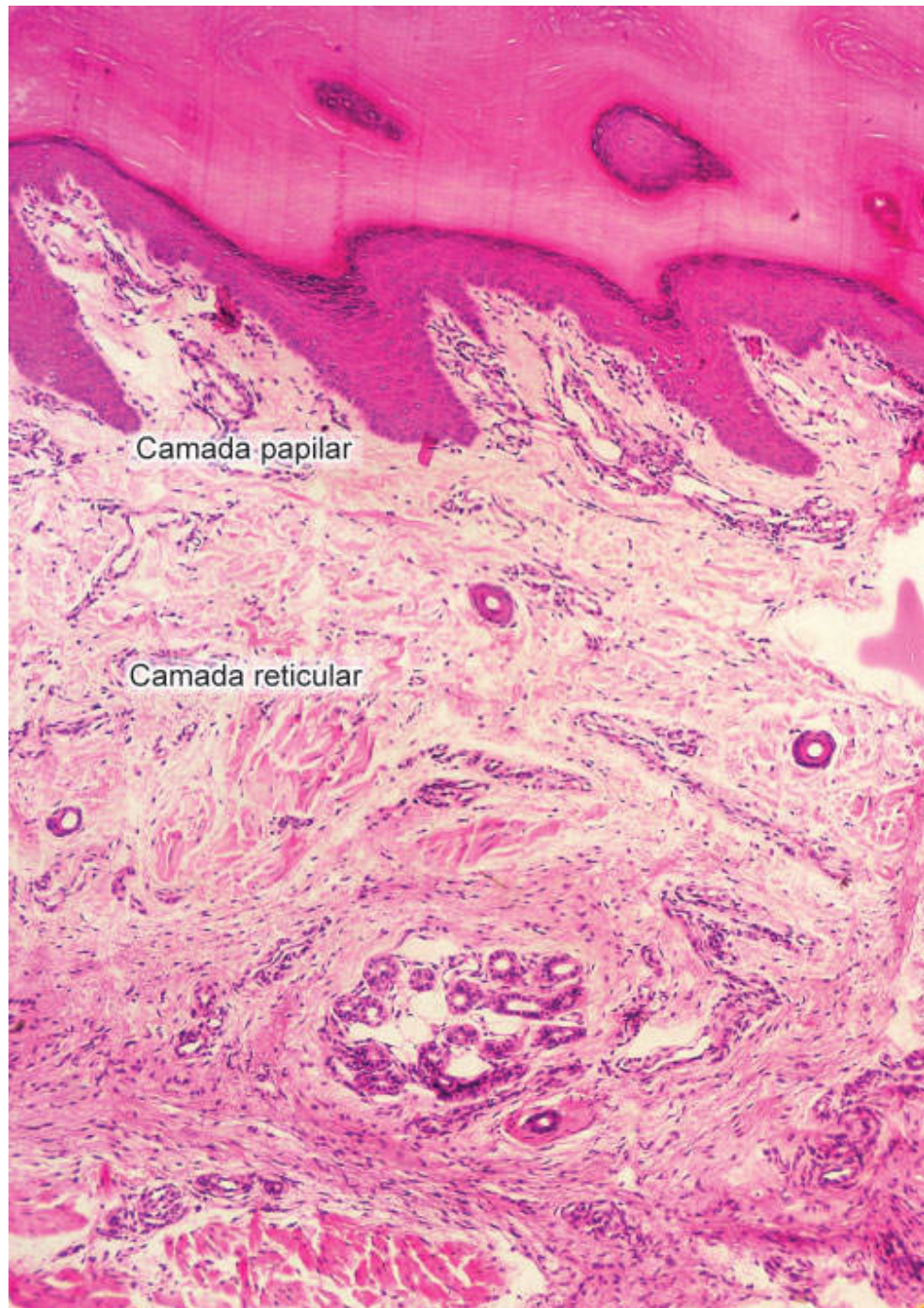



FIGURA 18.10 Camadas papilar e reticular da derme. A camada papilar é constituída por tecido conjuntivo frouxo e contém as papilas dérmicas. A camada reticular é constituída por tecido conjuntivo denso, com feixes grossos de fibras de colágeno tipo I. (HE. Pequeno aumento.)

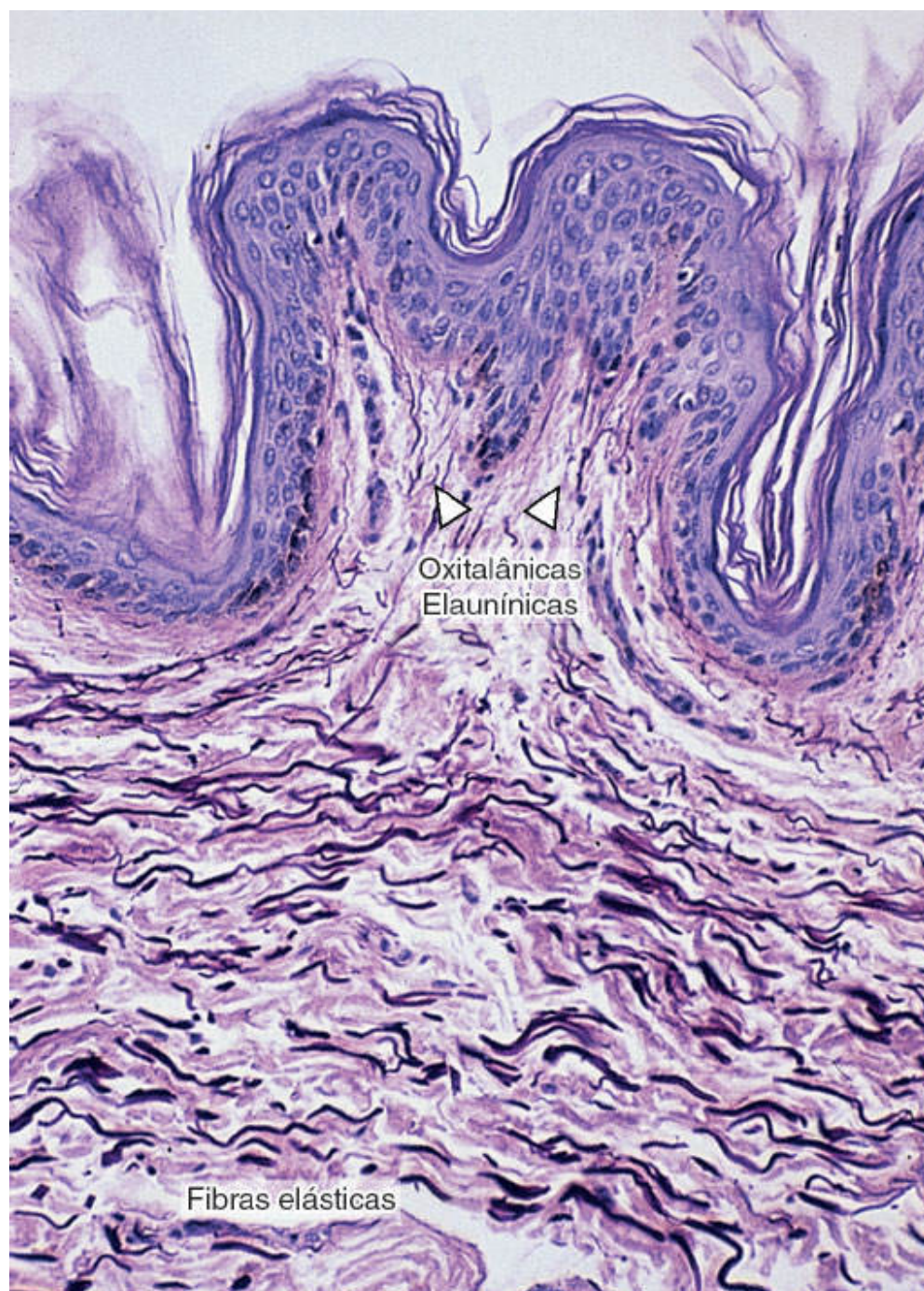



FIGURA 18.11 Fotomicrografia de pele abdominal (pele fina) corada para fibras do sistema elástico. Note que a espessura das fibras se reduz gradualmente à medida que elas se aproximam da epiderme. As mais grossas são as fibras elásticas, as de diâmetro intermediário são as elaunínicas, e as mais finas, próximas à epiderme, são as fibras oxitalânicas, que se prendem à

membrana basal localizada entre a derme e a epiderme. (Coloração de Weigert. Médio aumento.)

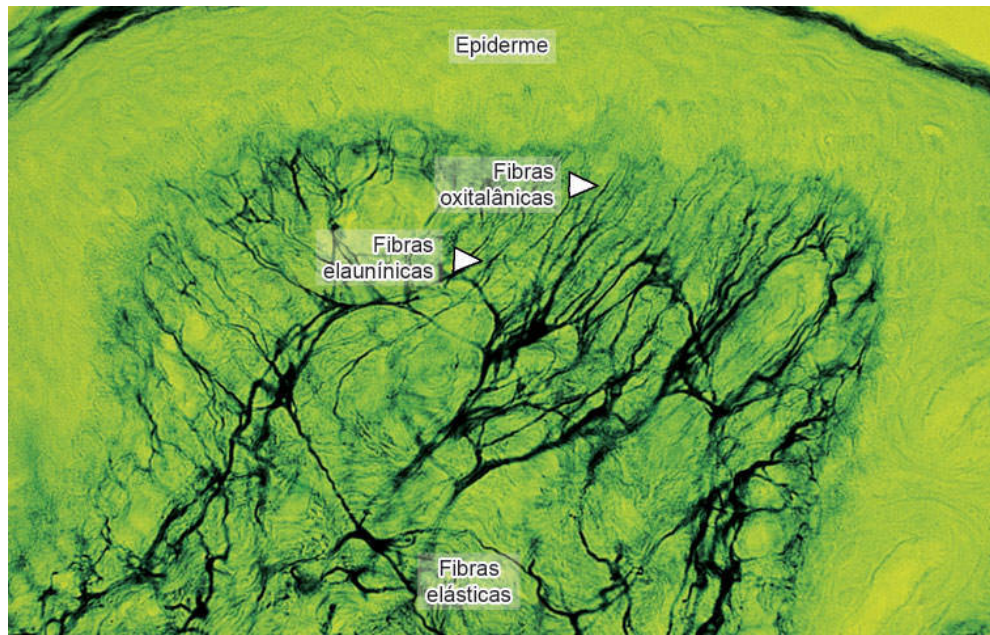



FIGURA 18.12 Pele em corte histológico grosso corado para mostrar as fibras do sistema elástico, fotografado através de um filtro amarelo, para aumentar o contraste. Neste corte grosso, pode-se observar que as fibras constituem um sistema contínuo (o que não é visível no corte fino da Figura 18.11). (Coloração de Weigert. Médio aumento.)

Dependendo da região e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme pode ter uma camada variável de tecido adiposo, que, quando desenvolvida, constitui o panículo adiposo (ver Capítulo 6, *Tecido Adiposo*). Este modela o corpo, é uma reserva de energia e proporciona proteção contra o frio (a gordura é um bom isolante térmico).

HISTOLOGIA APLICADA

A maioria das evidências das ações dos estrógenos na pele é resultante de estudos realizados com mulheres na pós-menopausa. Os anos seguintes à menopausa representam um período de privação de estrógenos, que resulta em efeitos deletérios em vários órgãos e sistemas, como os ossos e os sistemas geniturinário e neuroendócrino. Na pele, as consequências da baixa concentração de estrógenos incluem atrofia, perda de elasticidade, ressecamento e cicatrização deficiente; porém, a terapia com reposição hormonal pode amenizar esses efeitos.

O processo de cicatrização cutânea (quando ocorre remoção acidental de um fragmento de pele) é inicialmente caracterizado por um infiltrado inflamatório, seguido pela formação de um tecido de granulação. Esse tecido se constitui pela proliferação do conjuntivo, é bastante vascularizado e apresenta muitas células inflamatórias e uma matriz extracelular provisória. Subsequentemente, ocorre a reepitelização (as células da epiderme migram e fecham a lesão); então, a inflamação cessa, e, finalmente, ocorre a remodelação da derme (a matriz extracelular é gradualmente degradada e substituída pela matriz da derme normal, rica em colágeno do tipo I). Em indivíduos com diabetes melito, a inflamação inicial é retardada; no entanto, persiste na fase mais tardia, prejudicando a reepitelização e a remodelação da derme. Em geral, nessas pessoas, a cicatrização é ainda mais complicada pela presença de neuropatia e alterações na microvasculatura, complicações comuns nessa doença.

VASOS E RECEPTORES SENSORIAIS DA PELE

Os vasos arteriais que suprem a pele formam dois plexos: um que se situa no limite entre a derme e a hipoderme e outro entre as camadas reticular e papilar. Deste último plexo partem finos ramos para as papilas dérmicas; cada papila tem uma única alça vascular, com um ramo arterial ascendente e um venoso descendente.

Existem três plexos venosos na pele: dois nas posições descritas para as artérias e mais um na região média da derme. Frequentemente, encontram-se na pele anastomoses arteriovenosas com *glomus* (ver Capítulo 11, *Sistema Circulatório*), que têm papel importante nos mecanismos de termorregulação.

O sistema de vasos linfáticos inicia-se nas papilas dérmicas como capilares em fundo cego, que convergem para um plexo entre as camadas papilar e reticular. Desse plexo partem ramos para outro plexo localizado no limite da derme com a hipoderme; portanto, na mesma localização dos vasos sanguíneos arteriais descritos anteriormente.

Uma das funções mais importantes da pele, graças à sua grande extensão e à sua abundante inervação sensorial, é receber estímulos do meio ambiente, já que ela é o receptor sensorial mais extenso do organismo. Além das numerosas terminações nervosas livres localizadas na epiderme, nos folículos pilosos e nas glândulas, existem receptores encapsulados e não encapsulados na derme e na hipoderme, sendo mais frequentes nas papilas dérmicas. As terminações nervosas livres são sensíveis ao toque e à pressão (receptores táteis), bem como a

variações de temperatura, e estão associadas a dor, coceira e outras sensações. Os receptores encapsulados são os corpúsculos de Ruffini, Vater-Pacini, Meissner e Krause (Figuras 18.13 a 18.15). Há evidências que mostram que os corpúsculos mencionados não são necessários para a sensibilidade cutânea. Muitas áreas da pele são desprovidas desses corpúsculos, porém têm sensibilidade. No entanto, quando são encontrados, eles funcionam como mecanorreceptores. Os corpúsculos de Vater-Pacini e os de Ruffini são encontrados também no tecido conjuntivo de órgãos situados nas partes profundas do corpo, em que provavelmente são sensíveis aos movimentos dos órgãos e às pressões de uns órgãos sobre os outros.

PELOS

Os pelos (Figura 18.16) são estruturas delgadas e queratinizadas que se desenvolvem a partir de uma invaginação da epiderme. A cor, o tamanho e a disposição deles variam de acordo com a cor da pele e a região do corpo. São observados em quase toda a superfície corporal, com exceção de algumas regiões bem delimitadas. Os pelos são estruturas que crescem descontinuamente, intercalando fases de repouso com fases de crescimento, cuja duração é variável de uma região para outra. No couro cabeludo, por exemplo, a fase de crescimento é muito longa, durando vários anos, enquanto a fase de repouso é da ordem de 3 meses. As características dos pelos de determinadas regiões do corpo (face e região pubiana) são influenciadas por hormônios, principalmente os hormônios sexuais.

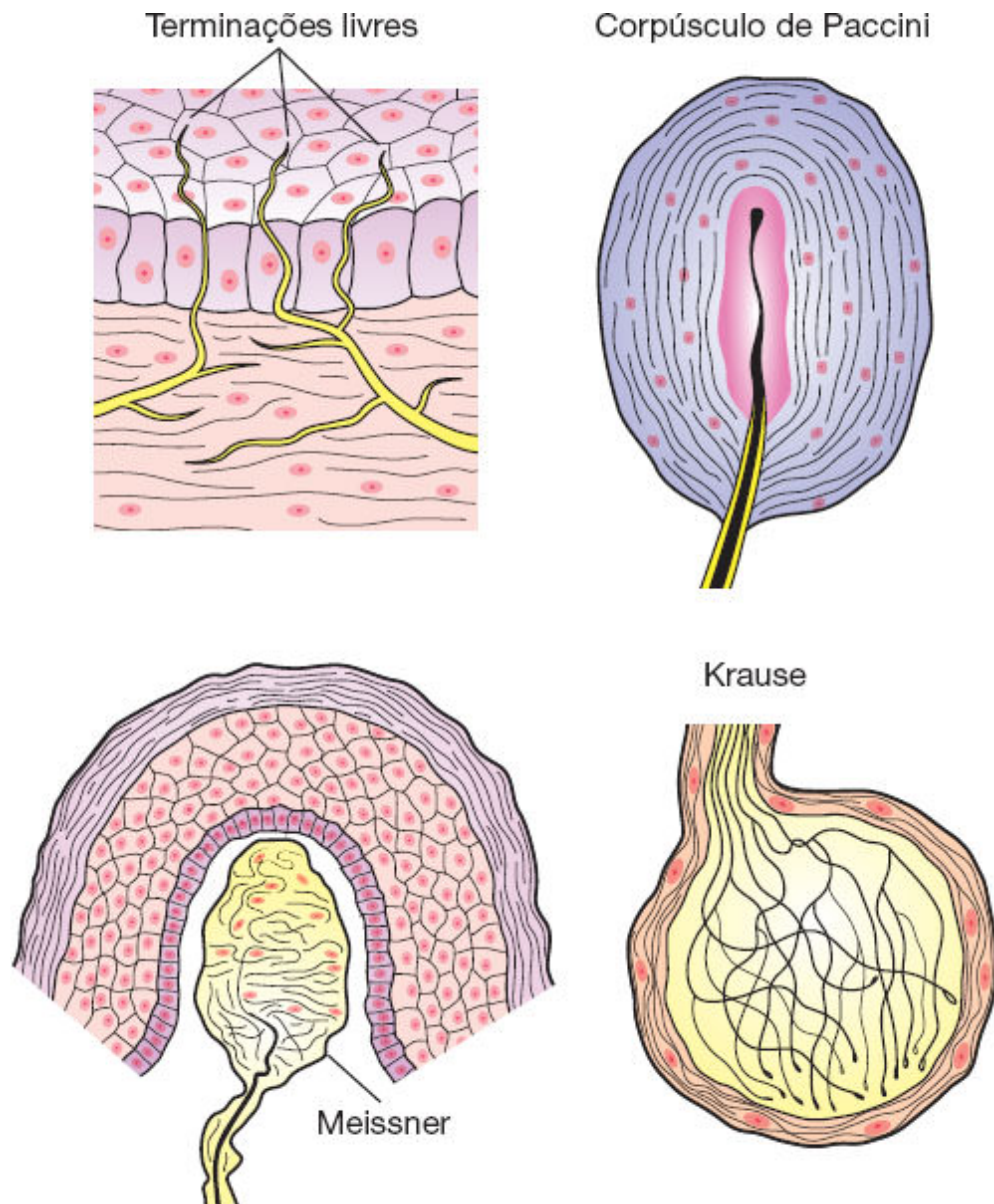



FIGURA 18.13 Diversos tipos de receptores sensoriais encontrados na pele. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

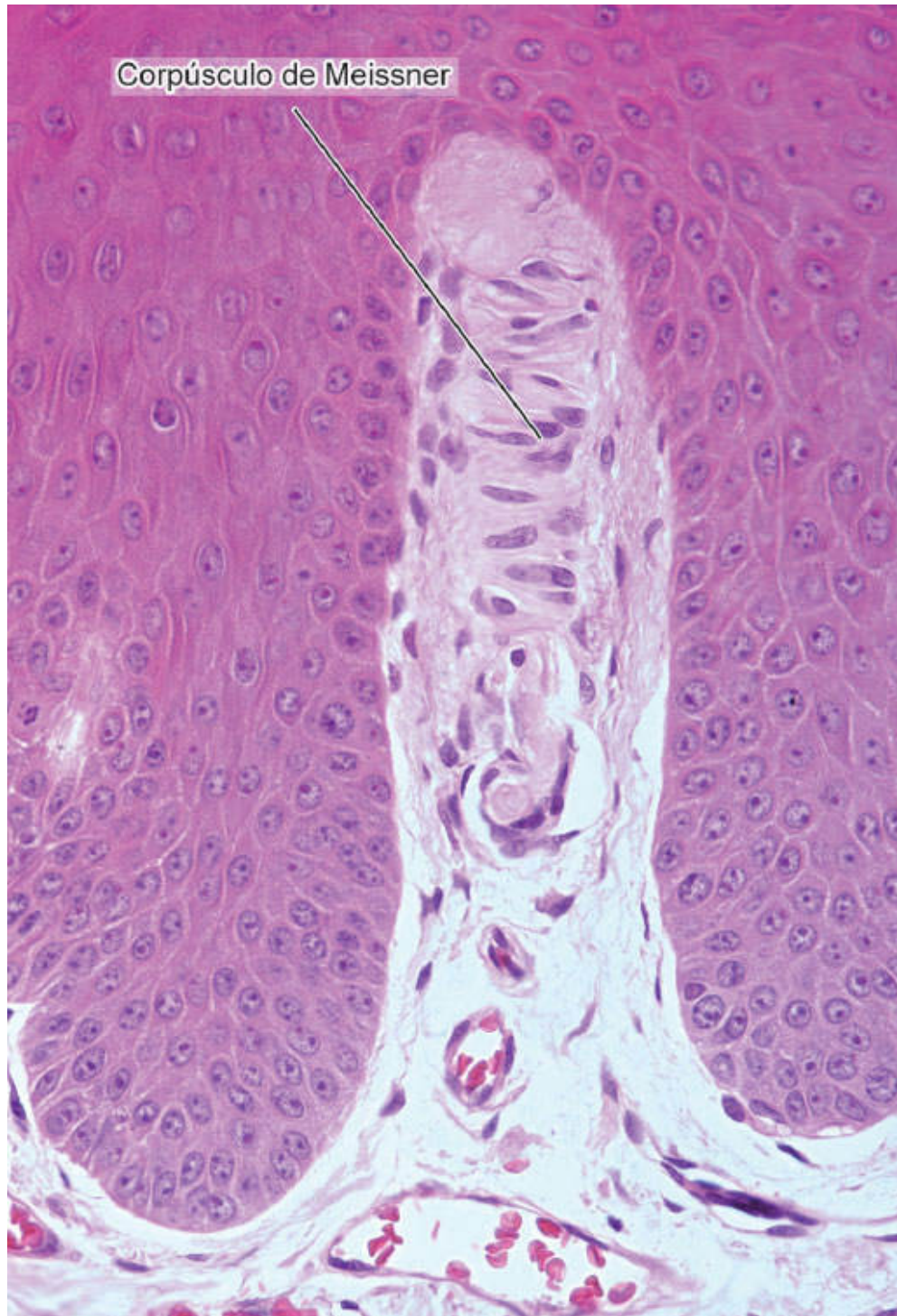



FIGURA 18.14 Fotomicrografia de uma papila dérmica contendo um corpúsculo de Meissner, receptor tátil da pele. (HE. Médio aumento.)

Cada pelo se origina de uma invaginação da epiderme, o folículo piloso (ver Figuras 18.16 e 18.17), que, no pelo em fase de crescimento, apresenta-se com uma dilatação terminal, o bulbo piloso, em cujo centro se observa uma papila dérmica (ver Figura 18.16). As células que recobrem a papila dérmica formam a raiz do pelo, de onde emerge o eixo do pelo. Na fase de crescimento, as células da raiz multiplicam-se e diferenciam-se em vários tipos celulares. Em certos tipos de pelos grossos, as células centrais da raiz produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente queratinizadas, que formam a medula do pelo (ver Figura 18.16). Ao redor da medula diferenciam-se células mais queratinizadas e dispostas compactamente, formando o córtex do pelo. Células mais periféricas formam a cutícula do pelo, constituída por células fortemente queratinizadas que se dispõem envolvendo o córtex como escamas. Finalmente, das células epiteliais mais periféricas de todas, originam-se duas bainhas epiteliais (uma interna e outra externa), que envolvem o eixo do pelo na sua porção inicial. A bainha externa se continua com o epitélio da epiderme, enquanto a interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo. Separando o folículo piloso do tecido conjuntivo que o envolve, encontra-se uma membrana basal muito desenvolvida, que recebe o nome de membrana vítrea (ver Figura 18.16). O conjuntivo que envolve o folículo apresenta-se mais espesso, formando a bainha conjuntiva do folículo piloso. Dispostos obliquamente e inseridos de um lado nessa bainha e do outro na camada papilar da derme (ver Figura 18.17), encontram-se os músculos eretores dos pelos, cuja contração puxa o pelo para uma posição mais vertical, tornando-o eriçado.

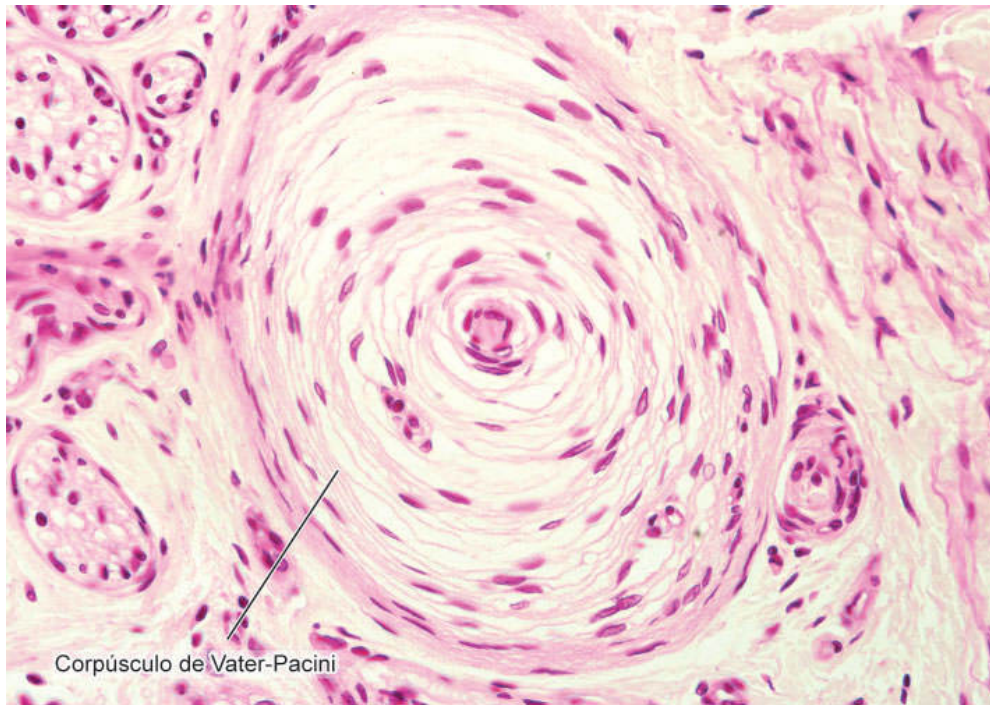



FIGURA 18.15 Fotomicrografia de um corpúsculo de Vater-Pacini, receptor sensorial da pele, frequentemente localizado na derme profunda e na hipoderme. (HE. Médio aumento.)

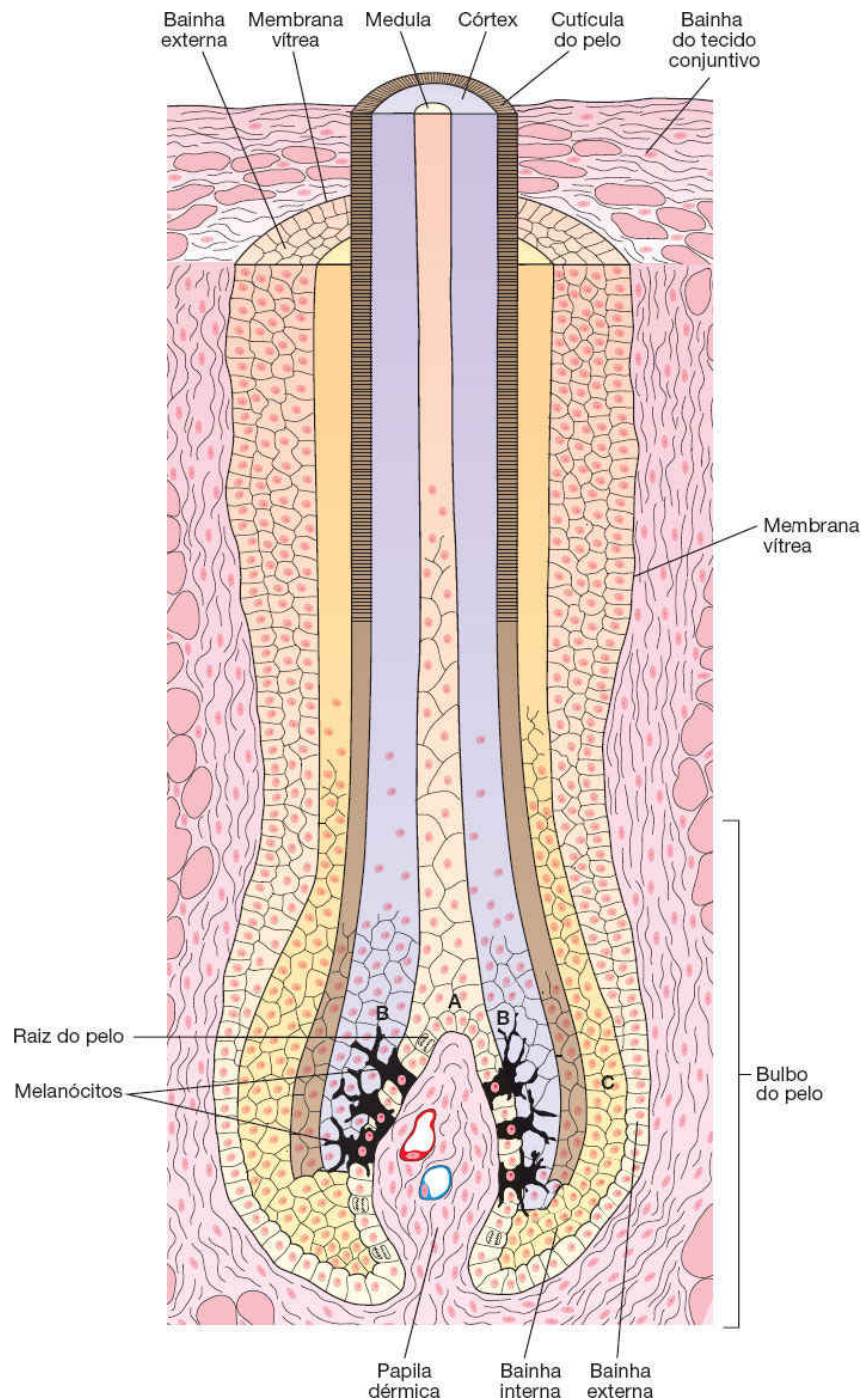



FIGURA 18.16 Desenho de um folículo piloso. O folículo piloso apresenta uma dilatação terminal, o bulbo piloso, que contém a papila dérmica. Recobrindo a papila dérmica estão as células que formam a raiz do pelo. As células centrais da raiz do pelo (**A**) produzem células grandes, vacuolizadas e fracamente queratinizadas, que formam a medula do pelo. Em seguida, lateralmente, aparecem células que dão origem ao córtex (**B**) do pelo. Células epiteliais mais

periféricas dão origem às bainhas interna (**C**) e externa. A bainha externa continua-se com o epitélio da epiderme, e a bainha interna desaparece na altura da região onde desembocam as glândulas sebáceas no folículo (não desenhadas). Entre o folículo piloso e o conjuntivo que fica em volta, situa-se a membrana vítrea.

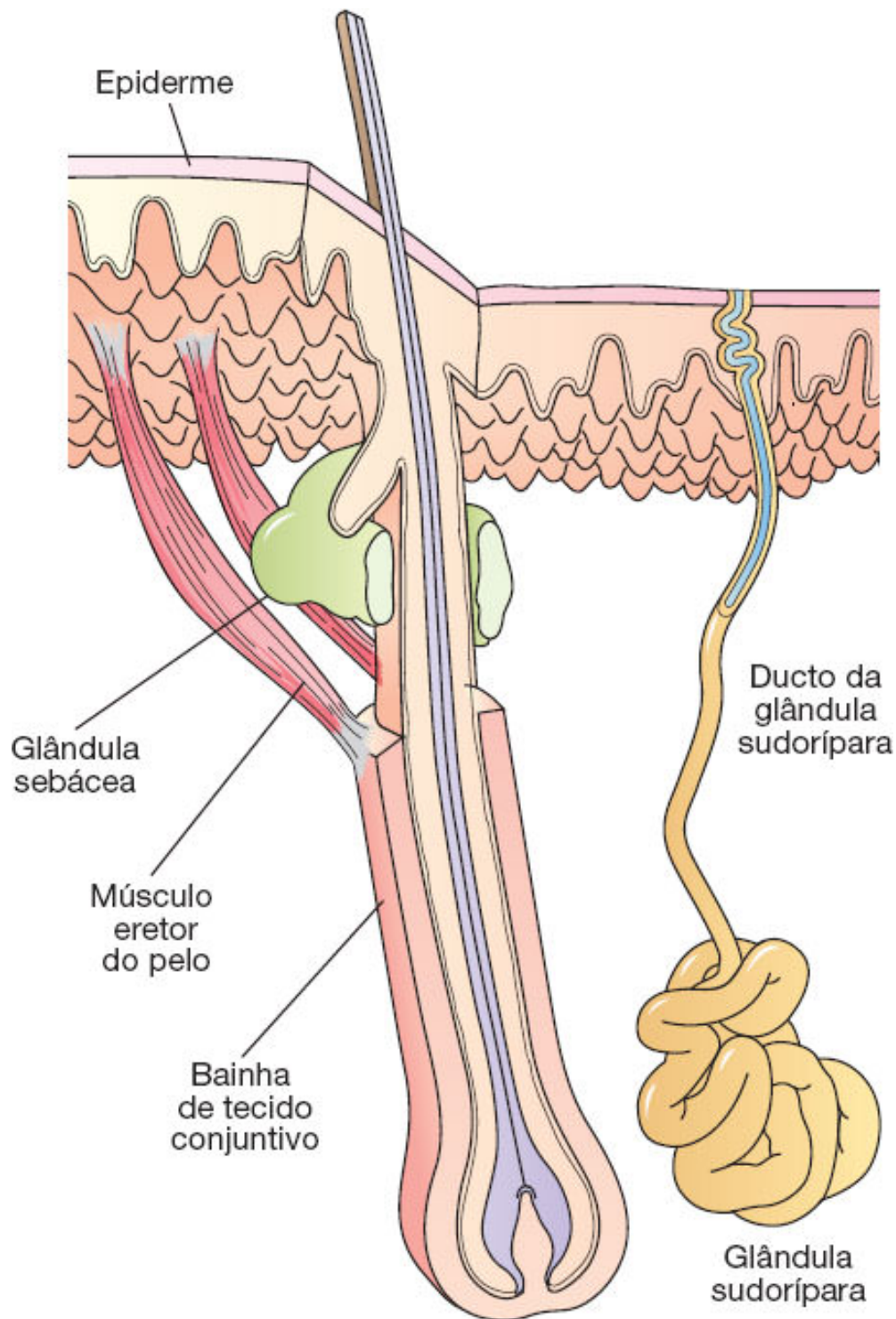



FIGURA 18.17 Ilustração mostrando pele com folículo piloso, glândula sebácea, músculo eretor do pelo e uma glândula sudorípara, cujo ducto tem um trajeto helicoidal ao atravessar a epiderme. O curto ducto da glândula sebácea abre-se no folículo piloso, na região entre a inserção do músculo eretor e a

epiderme. O músculo eretor do pelo se insere, de um lado, na camada papilar da derme, e do outro, na bainha de conjuntivo do folículo piloso; é um músculo liso e, portanto, involuntário. Sua contração eriça o pelo.

A cor do pelo depende dos melanócitos localizados entre a papila e o epitélio da raiz (ver Figura 18.16), que fornecem melanina às células do córtex e da medula do pelo por processo semelhante ao que ocorre na epiderme.

Embora os processos de queratinização pareçam semelhantes na epiderme e no pelo, eles diferem em alguns aspectos:

- Enquanto a epiderme produz uma camada superficial de células mortas contendo queratina relativamente mole, com pouca adesividade e que se descama continuamente, no pelo acontece o oposto. Os pelos têm uma estrutura compacta constituída de queratina mais dura
- Na epiderme, o processo de diferenciação e queratinização é contínuo e tem lugar sobre toda a superfície. No pelo, ele é intermitente e localizado no bulbo piloso. A papila do pelo tem ação indutiva sobre o epitélio que o recobre, o que explica a ausência de pelos quando ocorre a destruição da papila
- Enquanto na epiderme as células se diferenciam de modo uniforme, resultando na camada córnea, as células epiteliais da raiz do pelo diferenciam-se em múltiplos tipos celulares, cada qual com sua ultraestrutura, histoquímica e funções características. A atividade mitótica das células dos folículos

dos pelos é influenciada pelos hormônios androgênicos (hormônios masculinos).

HISTOLOGIA APLICADA

A alopecia androgenética masculina é uma forma comum de calvície, afetando de 30 a 50% dos homens que chegam à idade de 50 anos. Há uma variação racial na sua prevalência, e a predisposição genética é muito significativa. Existe uma alteração no ciclo de desenvolvimento do cabelo, além de inflamação e miniaturização do folículo capilar (característica histológica da alopecia) e perda de inserção do músculo eretor do pelo. A enzima 5-alfarredutase converte o hormônio testosterona em di-hidrotestosterona, que atua em receptores androgênicos no folículo e contribui para a alopecia. Algumas substâncias inibidoras dessa enzima têm sido utilizadas com algum sucesso no tratamento da alopecia androgenética.

UNHAS

As unhas são placas de células queratinizadas localizadas na superfície dorsal das falanges terminais dos dedos. Sua porção proximal é chamada de raiz da unha. O epitélio da dobra de pele que cobre a raiz da unha consiste nas camadas usuais da epiderme, e a camada córnea desse epitélio forma a cutícula da unha. É na raiz da unha que se observa sua formação, graças a um processo de proliferação e diferenciação das células epiteliais aí colocadas, que gradualmente se queratinizam, formando uma

placa córnea. A unha é constituída essencialmente por escamas córneas compactas, fortemente aderidas umas às outras. Elas crescem deslizando sobre o leito ungueal, que tem estrutura típica de pele e não participa na firmação da unha. A transparência da unha e a pequena espessura do epitélio do leito ungueal possibilitam observar a cor do sangue dos vasos da derme, constituindo uma maneira de se avaliar a oxigenação sanguínea.

GLÂNDULAS DA PELE

► Glândulas sebáceas

As glândulas sebáceas situam-se na derme, e os seus ductos, revestidos por epitélio estratificado, geralmente desembocam nos folículos pilosos (ver Figura 18.17). Em algumas regiões (lábio, mamilos, glande e pequenos lábios da vagina), porém, os ductos abrem-se diretamente na superfície da pele. A pele da palma das mãos e a da planta dos pés não têm glândulas sebáceas. As glândulas sebáceas são acinosas (ver Capítulo 4, *Tecido Epitelial*), e geralmente vários ácinos desembocam em um ducto curto. Os ácinos são formados por uma camada externa de células epiteliais achatadas que repousam sobre uma membrana basal. Essas células proliferam e se diferenciam em células arredondadas (Figura 18.18), que acumulam no citoplasma o produto de secreção, de natureza lipídica. Os núcleos tornam-se gradualmente condensados e desaparecem. As células mais centrais do ácino morrem e se rompem, formando a secreção sebácea. A atividade secretora dessas glândulas é muito pequena até a puberdade, quando é estimulada pelos hormônios sexuais. As glândulas sebáceas são um exemplo de glândula holócrina,

pois a formação da secreção resulta na morte das células. A secreção sebácea é uma mistura complexa de lipídios, que contém triglicerídios, ácidos graxos livres, colesterol e ésteres de colesterol.

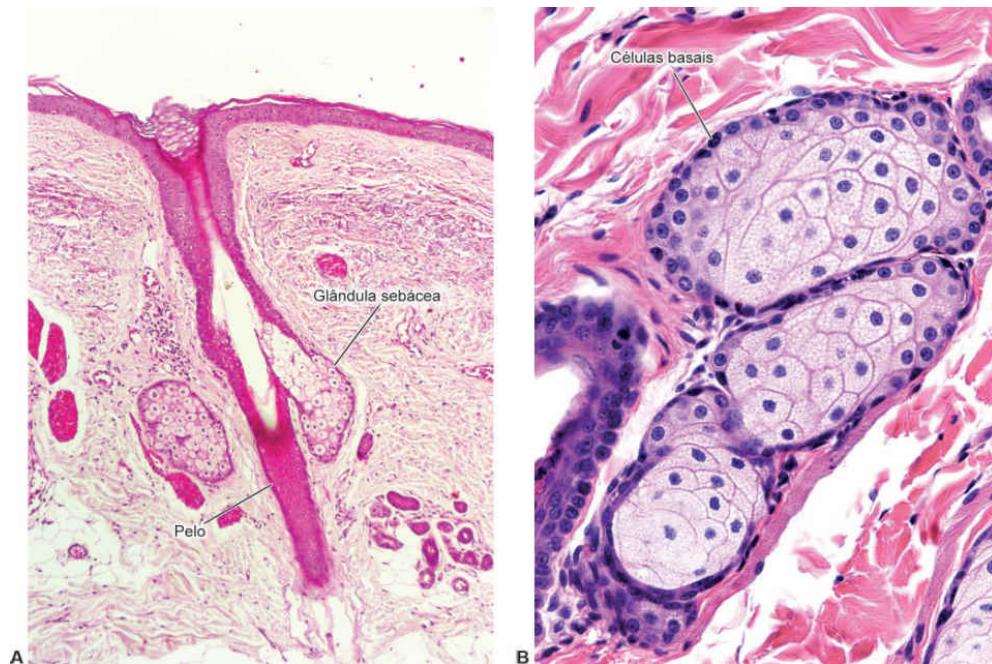



FIGURA 18.18 Fotomicrografia de glândulas sebáceas da pele. **A.** Glândulas sebáceas associadas a um folículo piloso. **B.** Ácinos de glândula sebácea, apresentando uma camada externa de células achatadas e células centrais mais arredondadas com aspecto claro. Esse aspecto claro deve-se ao conteúdo lipídico da secreção sebácea. (HE. Pequeno e médio aumentos.)

HISTOLOGIA APLICADA

A secreção sebácea é contínua e muito aumentada na puberdade, em consequência da produção acelerada de hormônios sexuais. Qualquer distúrbio no fluxo da secreção sebácea para a superfície da epiderme pode provocar uma

inflamação crônica nos ductos obstruídos, o que se denomina acne. Embora possa ocorrer em qualquer idade, exceto na infância, a acne é muito mais frequente na puberdade.

► Glândulas sudoríparas

As glândulas sudoríparas merócrinas (Figura 18.19) são muito numerosas e encontradas em toda a pele, excetuando-se certas regiões, como a glande. Essas glândulas são tubulosas simples enoveladas, cujos ductos se abrem na superfície da pele (ver Figura 18.17). Os ductos não se ramificam e têm menor diâmetro do que a porção secretora, que se encontra na derme. As células secretoras são piramidais, e entre elas e a membrana basal estão localizadas as células mioepiteliais, que ajudam a expulsar o produto de secreção. Nessas glândulas existem dois tipos de células secretoras, as células escuras e as células claras (ver Figura 18.19). As escuras são adjacentes ao lúmen, e as claras localizam-se entre as células escuras e as mioepiteliais. O ápice das células escuras apresenta muitos grânulos de secreção que contêm glicoproteínas, e o citoplasma é rico em retículo endoplasmático granuloso. As células claras não contêm grânulos de secreção e são pobres em retículo endoplasmático granuloso, mas contêm muitas mitocôndrias. Entre elas existem delgados espaços intercelulares (canalículos). As células claras apresentam muitas dobras da membrana plasmática, uma característica das células que participam do transporte transepitelial de fluido e sais (ver Capítulo 4). Essas características estruturais sugerem que a função das células claras seja produzir a parte aquosa do suor.

O ducto da glândula abre-se na superfície da pele e segue um curso em hélice ao atravessar a epiderme. Apresenta-se constituído por epitélio cúbico estratificado (duas camadas de células), que repousa sobre a membrana basal (ver Figura 18.19). As células da camada mais externa do revestimento dos ductos, em contato com a membrana basal, apresentam invaginações da membrana plasmática e citoplasma rico em mitocôndrias, que são aspectos característicos de células que transportam íons e água.

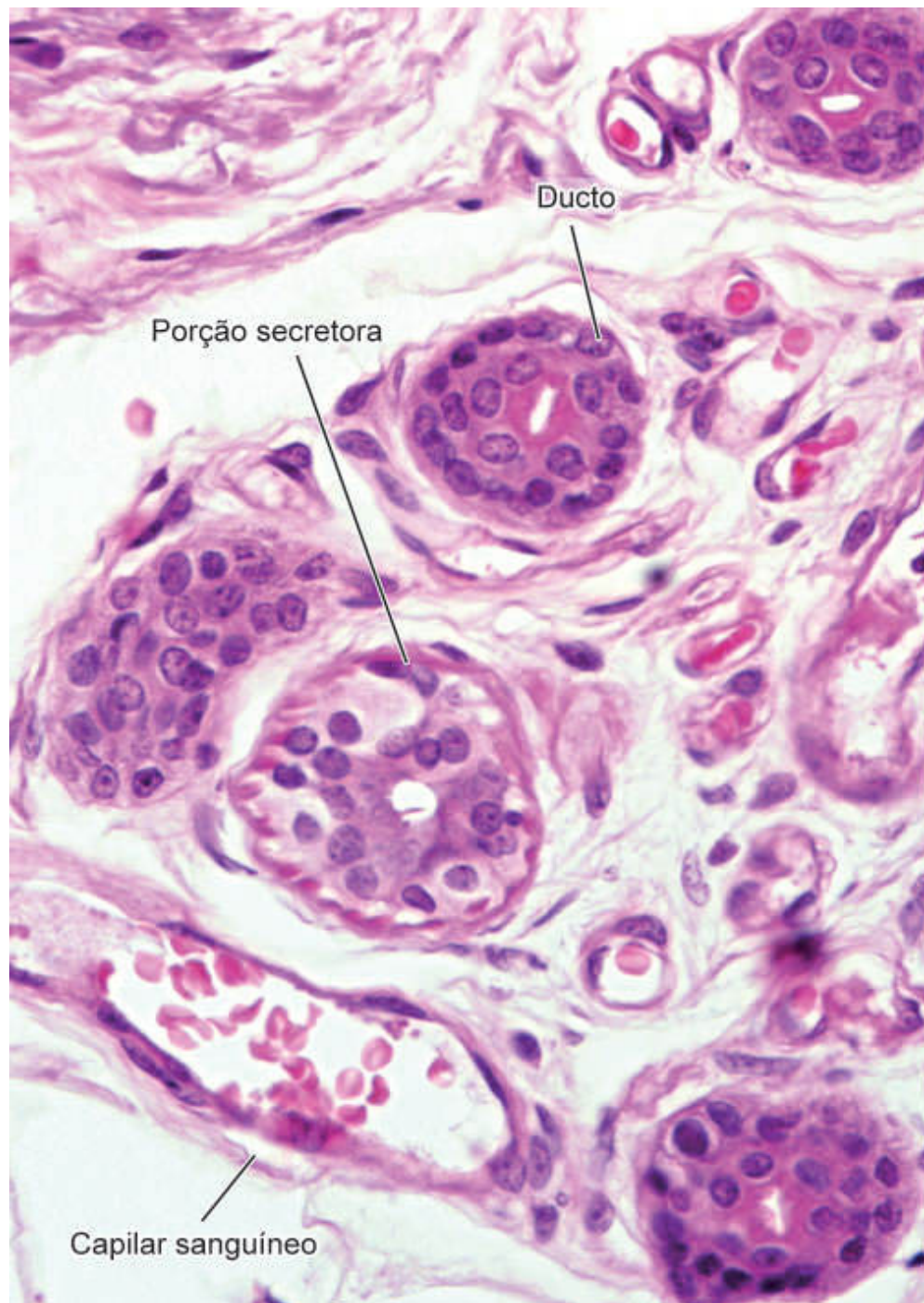



FIGURA 18.19 Fotomicrografia de uma glândula sudorípara da pele. (HE. Médio aumento.)

O suor secretado por essas glândulas é uma solução extremamente diluída, que contém pouquíssima proteína, além de sódio, potássio, cloreto, ureia, amônia e ácido úrico. O seu teor de Na^+ (85 mEq/l) é muito menor do que o do sangue (144 mEq/?). Os ductos excretores absorvem Na^+, que é devolvido ao sangue, evitando sua perda excessiva. O fluido encontrado no lúmen das glândulas sudoríparas é essencialmente um ultrafiltrado do plasma sanguíneo, derivado dos abundantes capilares localizados em volta das porções secretoras. Ao alcançar a superfície da pele, o suor evapora, fazendo baixar a temperatura corporal. Os catabólitos encontrados no suor mostram que as glândulas sudoríparas participam da excreção de substâncias inúteis para o organismo.

Além das glândulas sudoríparas merócrinas, descritas anteriormente, nas axilas, nas regiões perianal e pubiana, bem como na aréola mamária, existem glândulas de maior tamanho (3 a 5 mm), com partes secretoras muito dilatadas, as glândulas sudoríparas apócrinas, localizadas na derme e na hipoderme. Há fortes indicações de que essas glândulas secretem pelo processo merócrino, mas o nome de glândulas sudoríparas apócrinas tornou-se consagrado pelo uso.

Os ductos dessas glândulas desembocam em um folículo piloso, e o lúmen de suas partes secretoras é dilatado. A secreção é ligeiramente viscosa e inodora, mas adquire um odor desagradável e característico pela ação das bactérias da pele. Na mulher, as glândulas apócrinas axilares passam por alterações durante o ciclo menstrual. As glândulas apócrinas são inervadas por fibras adrenérgicas, enquanto as merócrinas o são por fibras

colinérgicas. As glândulas de Moll da margem das pálpebras e as de cerume do ouvido são glândulas sudoríparas modificadas.

BIBLIOGRAFIA

Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. FASEB J. 2007; 21(4):976-94.

Edelson RL, Fink JM. The immunologic function of skin. Sci Am. 1985; 252(6):46-53.

Goldsmith LA (Ed.). Biochemistry and physiology of the skin. New York: Oxford University Press; 1983.

Green H, Fuchs E, Watt F. Differentiated structural components of the keratinocytes. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1982; 46(Pt 1):293-301.

Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. J Am Acad Dermatol. 2005; 53(4):555-68.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Hentula M, Peltonen J, Peltonen S. Expression profiles of cell-cell and cell-matrix junction proteins in developing human epidermis. Arch Dermatol Res. 2001; 293(5):259-67.

Iannella G, Greco A, Didona D et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmun Rev. 2016; 15(4):335-43.

Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature. 2007; 445(7130):843-50.

Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007; 445(7130):866-73.

Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. Nature. 2007; 445(7130):858-65.

Mier PD, Cotton DWK. The molecular biology of skin. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976.

Millington PF, Wilkinson R. Skin. New York: Cambridge University Press; 1983.

Montagna W, Parakkal PF. The structure and function of skin. 3. ed. New York: Academic Press; 1974.

Munger BL. The cytology of apocrine sweat glands. II. Human. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1965; 68(6):837-51.

Rowden G. Immuno-electron microscopic studies of surface receptors and antigens of human Langerhans cells. Br J Dermatol. 1977; 97(6):593-608.

Shelley WB, Juhlin L. The Langerhans cell: its origin, nature, and function. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1978; 58(79):7-22.

Solano F, Briganti S, Picardo M et al. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. Pigment Cell Res. 2006; 19(6):550-71.

Sticherling M. Psoriasis and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2016; 15(12):1167-70.

Strauss JS, Pochi PE, Downing DT. The sebaceous glands: twenty-five years of progress. J Invest Dermatol. 1976; 67(1):90-7.

Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. Exp Dermatol. 2006; 15(2):83-94.

Winkelmann RK. The Merkel cell system and a comparison between it and the neurosecretory or APUD cell system. J Invest Dermatol. 1977; 69(1):41-6.

Xiao Y, Williams JS, Brownell I. Merkel cells and touch domes: more than mechanosensory functions? Exp Dermatol. 2014; 23(10):692-5.

Questões múltipla escolha

1) Sobre a epiderme é incorreto dizer que:

a) É constituída pelas camadas basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea

b) Muitas células em proliferação são encontradas na camada basal

c) Os filamentos intermediários de citoqueratina constituem o principal componente do citoesqueleto das células epidermais

d) As células da camada espinhosa unem-se por junções de oclusão, enquanto na camada granulosa o espaço intercelular é preenchido pelos lipídios produzidos pelas células

e) Queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e de Merkel são tipos celulares especializados da epiderme

2) O melanócito é:

a) Uma célula derivada da crista neural, responsável pela produção de pigmento

b) Produtor de melanina, que é sintetizada a partir da tirosinase no retículo endoplasmático rugoso

c) Uma célula que acumula vesículas formadas no complexo de Golgi, denominadas melanossomos

d) A célula em que ocorre a conversão da dopa em dopaquinona, e desta em melanina

e) A única célula da epiderme que contém pigmento

3) Assinale a alternativa em que a assertiva e a justificativa estão erradas:

a) A derme é formada por um tecido conjuntivo de densidade variada, uma vez que na camada papilar há tecido frouxo e na camada reticular há tecido denso não modelado

b) A hipoderme não apresenta variação de espessura, porque é formada por tecido conjuntivo denso com fibras colágenas e elásticas

c) A pele apresenta um rico sistema de vascularização, uma vez que existem dois plexos arteriais e três plexos venosos

d) A pele pode ser considerada o maior órgão sensorial do organismo, devido à extensão e às terminações nervosas livres e receptores presentes

e) Todas as camadas da pele têm função sensorial, uma vez que as terminações nervosas livres se encontram distribuídas na epiderme, nos folículos pilosos e nas glândulas, e os receptores de Ruffini e os corpúsculos de Vater-Paccini e Krause estão na derme e hipoderme

4) Assinale as alternativas que apresentam as características do pelo:

a) É formado por placas de células queratinizadas, que formam escamas córneas compactas e transparentes que crescem sobre o leito ungueal

b) Deriva de uma invaginação da epiderme denominada folículo piloso

c) Na porção superficial observam-se de dentro para fora: medula, com células grandes vacuolizadas; córtex, com células compactas; cutícula, com células fortemente queratinizadas

d) Na porção epidermal observam-se as mesmas camadas mencionadas acima e mais externamente duas bainhas epiteliais

e) Glândulas sebáceas e músculos eretores estão associados ao pelo

5) Associe as glândulas, suas características e funções:

a) Glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas

b) Secreção lipídica; secreção rica em água, íons e catabólitos

c) Glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas

d) Encontram-se na derme e abrem-se nos folículos pilosos; encontram-se na derme e abrem-se na superfície

e) Ambas encontram-se na derme e chegam até a superfície da pele

19 SISTEMA URINÁRIO

INTRODUÇÃO

O sistema urinário é formado pelos dois rins, os dois ureteres, a bexiga e a uretra. A urina é produzida nos rins, passa pelos ureteres até a bexiga e é lançada ao exterior pela uretra.

O sistema urinário contribui para a manutenção da homeostase do corpo, produzindo a urina, por meio da qual são eliminados água, eletrólitos, pequenas moléculas (p. ex., hormônios, ureia, antibióticos) e diversos resíduos do metabolismo. Essas funções se realizam nos túbulos uriníferos, por meio de um processo complexo que envolve filtração, absorção ativa, absorção passiva e secreção.

Além da função reguladora da composição do meio interno, os rins secretam hormônios, como a renina, que participa da regulação da pressão sanguínea, e a eritropoetina, uma glicoproteína formada

por 165 aminoácidos e massa de 30 kDa, que estimula a produção de eritrócitos. Os rins também participam, junto com outros órgãos (fígado, pele), da ativação da vitamina D_3 (um pró-hormônio esteroide) na sua forma do hormônio ativo. Os dois rins formam, por minuto, cerca de 125 mℓ de filtrado, dos quais 124 mℓ são absorvidos nos túbulos renais e apenas 1 mℓ é lançado nos cálices como urina. A cada 24 horas se formam cerca de 1.500 mℓ de urina.

RIM

O rim tem o formato de um grão de feijão, com uma borda convexa e outra côncava, na qual se situa o hilo, onde entram e saem vasos sanguíneos, entram nervos e sai o ureter (Figura 19.1). O hilo contém também tecido adiposo.

A porção central do rim, adjacente ao hilo e à região côncava e delimitada pela medula renal, é denominada seio renal, que é ocupado por espaços denominados cálices menores e cálices maiores. Os cálices fazem parte da parede de um tubo com formato de funil chamado pélvis renal, do qual se origina o ureter.

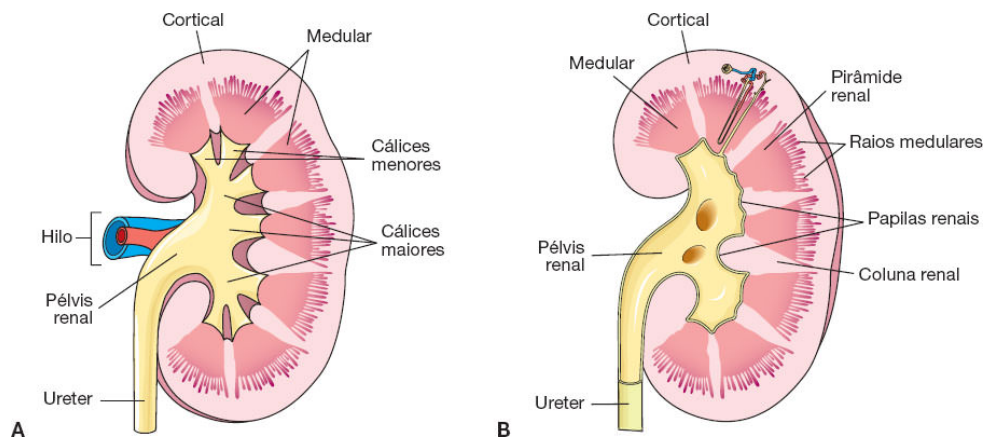



FIGURA 19.1 Esquemas de rim vistos por cortes longitudinais do órgão. Observe os principais componentes do rim e a saída de um ureter.

▶ Estrutura geral do rim

O rim é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso, e seu parênquima é constituído pela zona cortical e pela zona medular (ver Figuras 19.1 a 19.3).

A zona medular é formada por 10 a 18 pirâmides medulares (pirâmides de Malpighi), cujos vértices fazem saliência nos cálices renais menores e cujas bases estão voltadas para a região cortical. Da base de cada pirâmide partem os raios medulares (ver Figura 19.1), grupos de túbulos que penetram a cortical. As regiões das pirâmides que fazem saliência nos cálices são as papilas renais. A superfície de cada papila renal é perfurada por 10 a 25 orifícios, formando a região conhecida por área crivosa.

▶ Lobulação do rim

O rim é dividido em lobos. Cada lobo renal é formado por uma pirâmide renal, pelo segmento de córtex que recobre sua base e por uma estreita faixa de parênquima cortical situada aos lados da pirâmide (ver Figura 19.2). Portanto, em cada rim, há tantos lobos quanto pirâmides. Os lobos não têm bordas bem definidas, porque, ao contrário dos lobos existentes em outros órgãos, eles não são delimitados por tecido conjuntivo.

Um lóbulo renal é constituído por um raio medular e pelo tecido cortical que fica ao seu redor, sendo delimitado pelas artérias interlobulares (detalhes mais adiante). Do mesmo modo que os

lobos, os lóbulos não têm limites observáveis em cortes histológicos.

► Parênquima renal

Denomina-se túbulo urinífero do rim o conjunto formado por dois componentes funcionais e embriologicamente distintos, o néfron e o túbulo coletor. Em cada rim há cerca de 600 a 800 mil néfrons. O néfron é formado por uma parte dilatada, o corpúsculo renal ou de Malpighi, e por uma sequência de túbulos: o túbulo contorcido proximal, as partes delgada e espessa da alça de Henle e o túbulo contorcido distal. O túbulo coletor conecta o túbulo contorcido distal aos segmentos corticais ou medulares dos ductos coletores (ver Figura 19.2). Cada túbulo urinífero é revestido por uma lâmina basal, a qual é envolvida pelo escasso tecido conjuntivo do interior do rim que forma o componente denominado interstício renal.

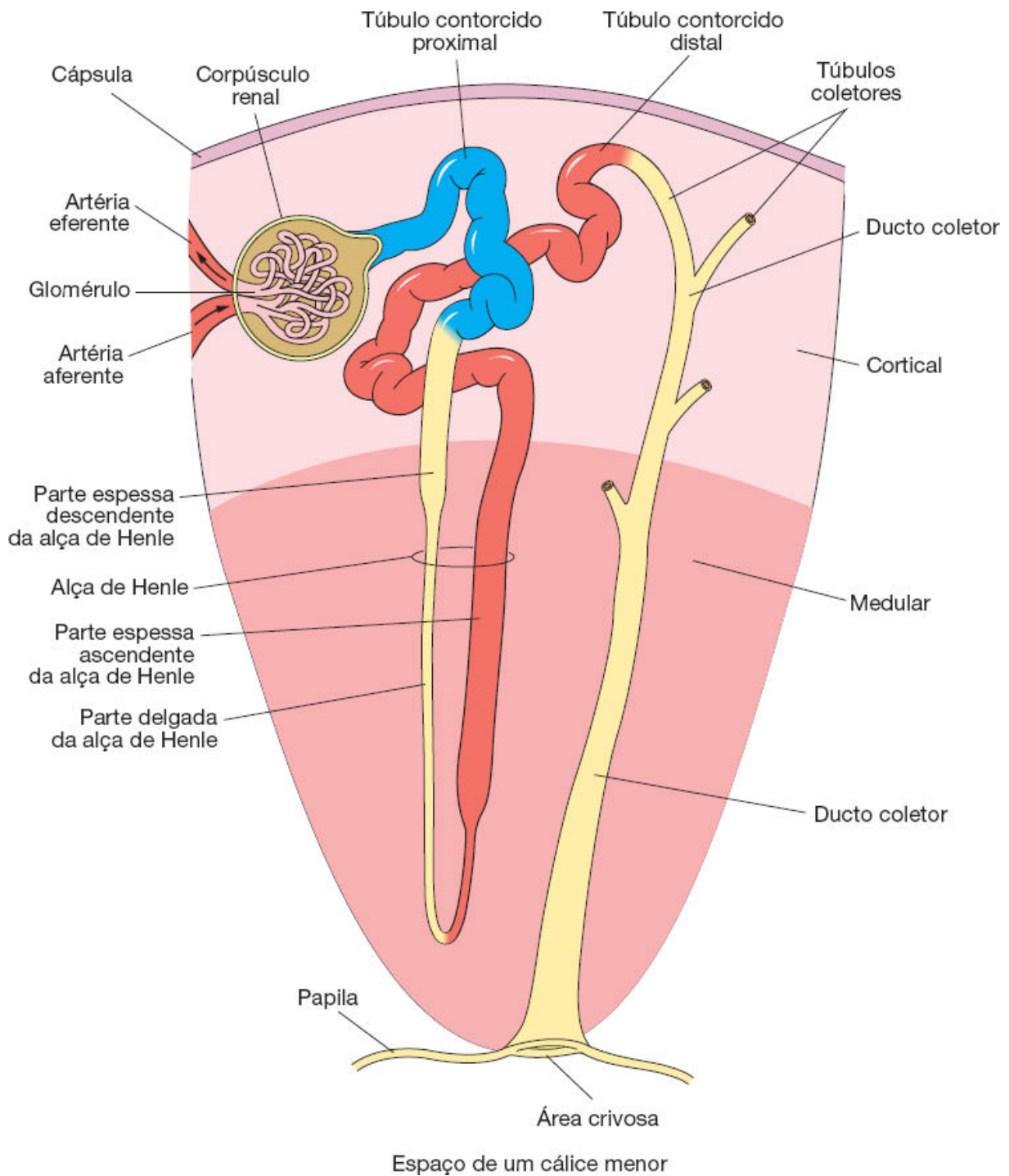



FIGURA 19.2 Componentes da pirâmide renal (situada na região medular) e da região cortical. Observe um néfron com seus componentes e o sistema de ductos coletores (desenhados fora de proporção para possibilitar melhor representação das estruturas).

► Corpúsculos renais e filtração do sangue

O corpúsculo renal tem cerca de 200 mm de diâmetro e é formado por um tufo de capilares, o glomérulo renal, que é envolvido pela cápsula de Bowman. A cápsula é formada por dois folhetos, um interno, ou visceral, disposto em torno dos capilares glomerulares, e outro externo, ou parietal, que reveste internamente o corpúsculo renal (Figuras 19.4 e 19.5). Entre os dois folhetos da cápsula de Bowman, existe o espaço capsular (ou espaço de Bowman), que recebe o líquido filtrado através da parede dos capilares e do folheto visceral da cápsula de Bowman.

Cada corpúsculo renal tem dois polos: o polo vascular, pelo qual penetra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, e o polo urinário, no qual tem início o túbulo contorcido proximal (ver Figuras 19.4 a 19.6).

Ao penetrar no corpúsculo renal, a arteríola aferente divide-se em vários capilares, que têm formato de alças (ver Figura 19.4). Além disso, há conexões diretas entre o vaso aferente e o eferente, pelas quais o sangue pode circular mesmo sem passar pelas alças do glomérulo.

Nos capilares glomerulares circula sangue arterial, cuja pressão hidrostática é regulada principalmente pela arteríola eferente, que tem maior quantidade de músculo liso em sua parede do que a aferente.

O folheto externo ou parietal da cápsula de Bowman é constituído por um epitélio simples pavimentoso, que se apoia na lâmina basal e em uma fina camada de fibras reticulares (ver Figura 19.5). O conjunto constitui uma membrana basal bem visível ao microscópio de luz.

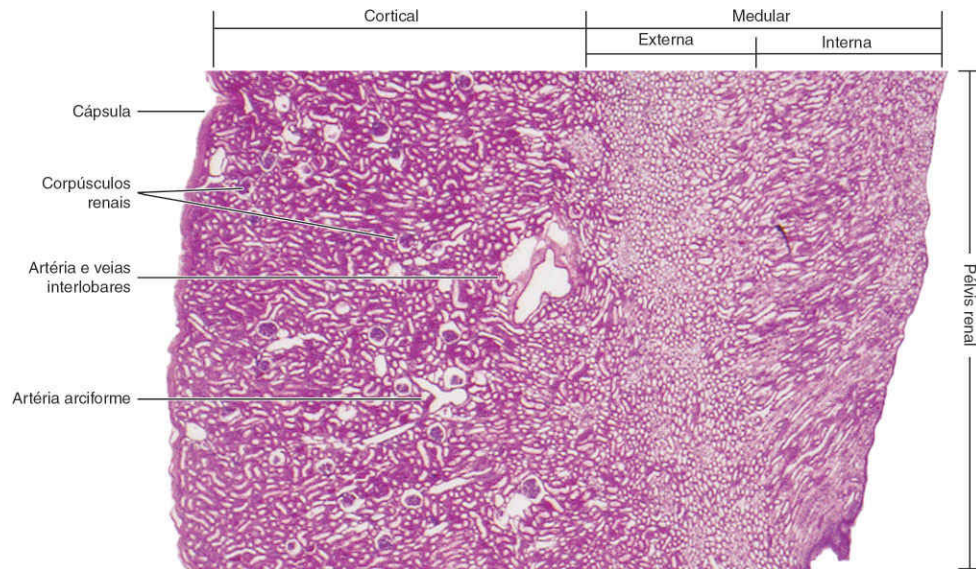



FIGURA 19.3 Vista panorâmica do rim, que mostra: a cápsula de tecido conjuntivo denso; a zona cortical, na qual é possível identificar corpúsculos renais distribuídos pelo córtex; e a zona medular, subdividida em região medular externa, com vasos de maiores calibres, e região medular interna. (Hematoxilina-eosina [HE].)

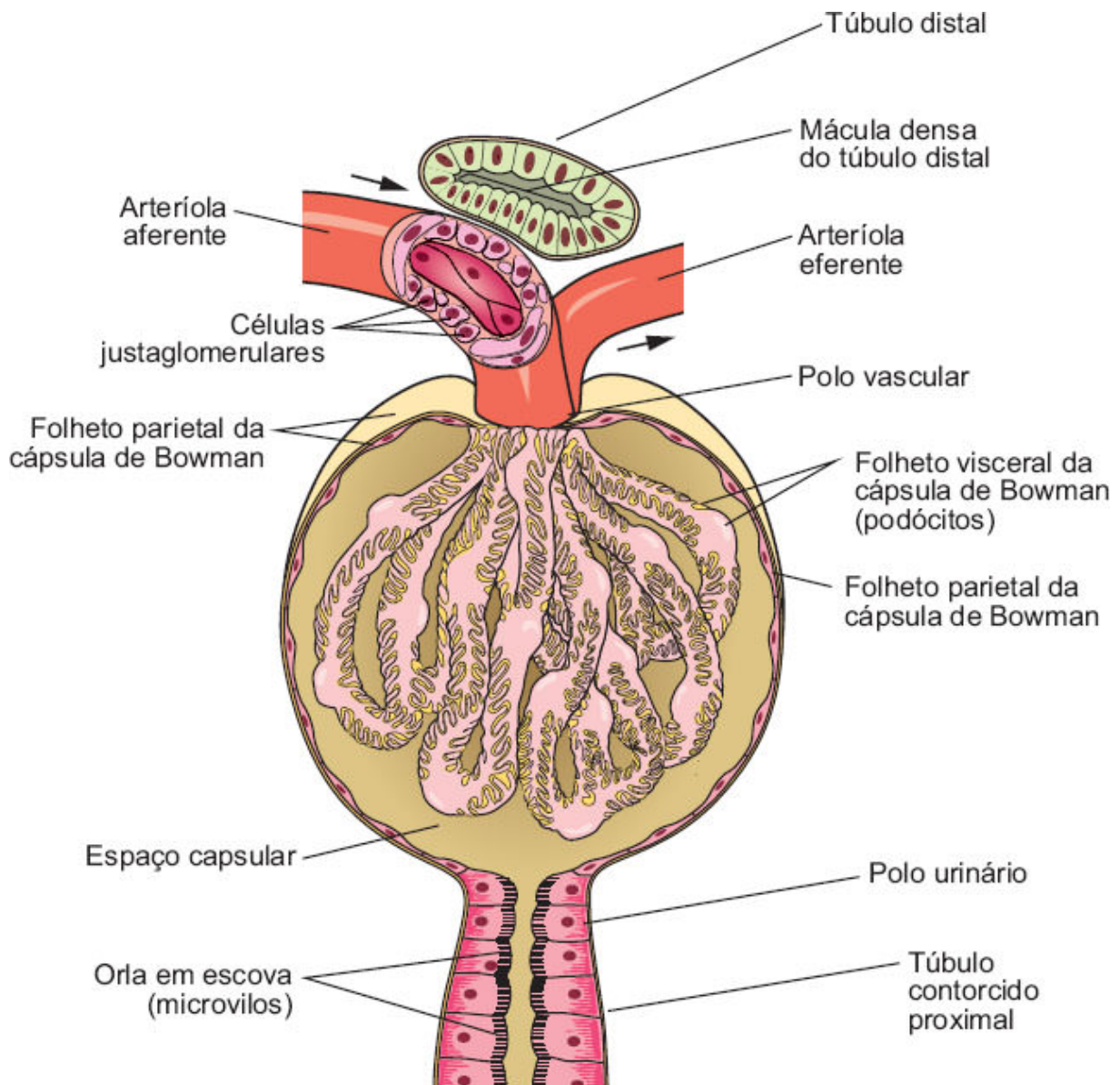



FIGURA 19.4 Esquema de corpúsculo renal (corpúsculo de Malpighi). Observe o polo vascular e o polo urinário do corpúsculo. No polo vascular estão situadas as arteríolas aferente e eferente, que, respectivamente, trazem e levam sangue do glomérulo. No polo vascular se aproxima um segmento do túbulo distal do mesmo néfron. Nesse segmento se situa um acúmulo de núcleos das células do ducto, que formam a mácula densa. Uma cápsula reveste o glomérulo, no interior do qual há alças capilares revestidas pelos podócitos, que pertencem ao folheto visceral da cápsula de Bowman. O folheto parietal dessa cápsula reveste internamente a parede do corpúsculo. No polo urinário se origina o túbulo contorcido proximal.

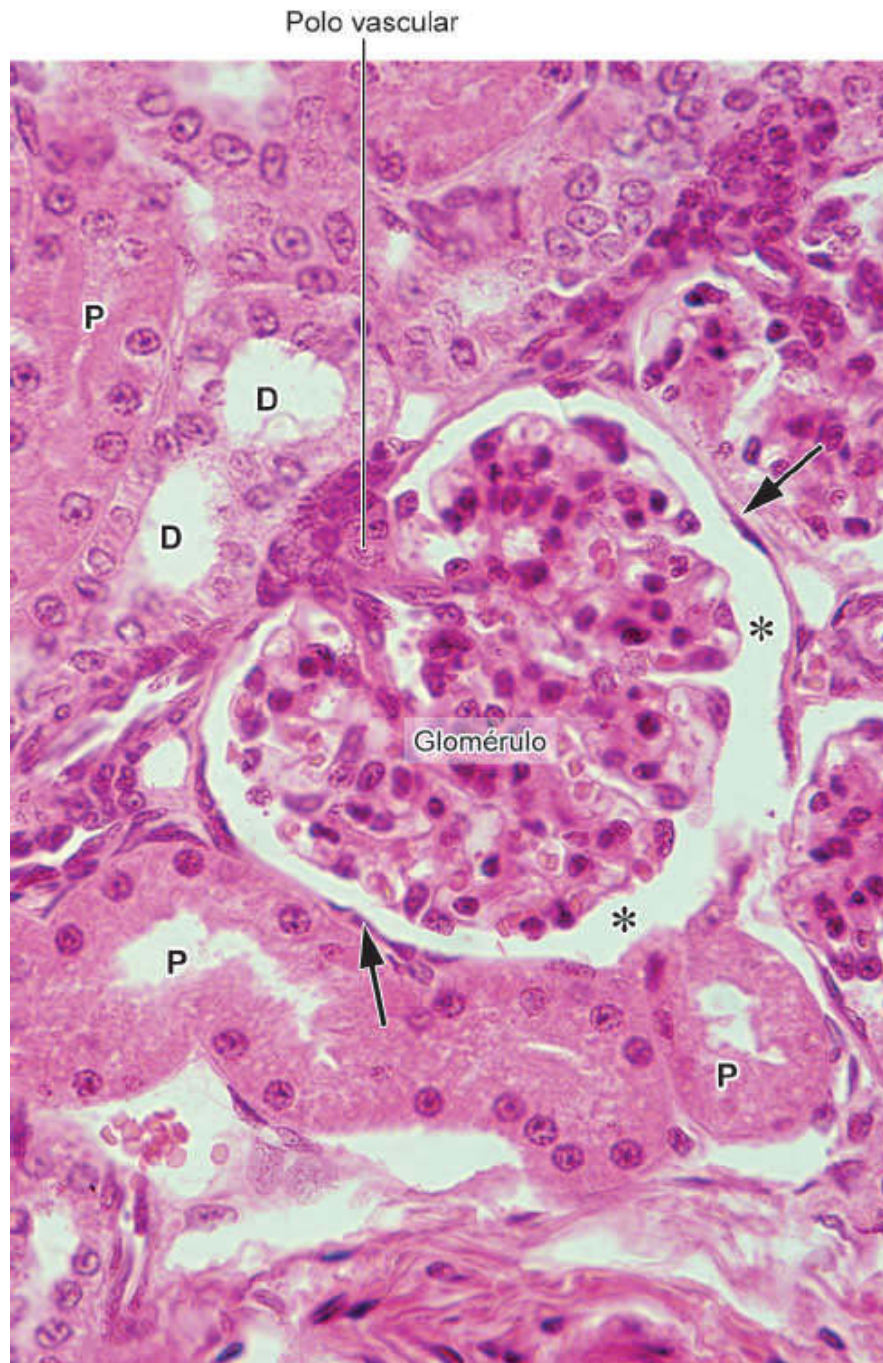



FIGURA 19.5 Corte de rim mostrando um corpúsculo renal e túbulos renais. Um túbulo contorcido proximal se origina no polo urinário (*seta*), e seu lúmen é contínuo com o espaço capsular (*). Em torno do corpúsculo há túbulos contorcidos distais (D) e um túbulo contorcido proximal (P). Na superfície apical das células deste túbulo se observa uma faixa mais corada (BE) devido a um acúmulo de microvilos, denominada orla em escova. (HE. Pequeno aumento.)

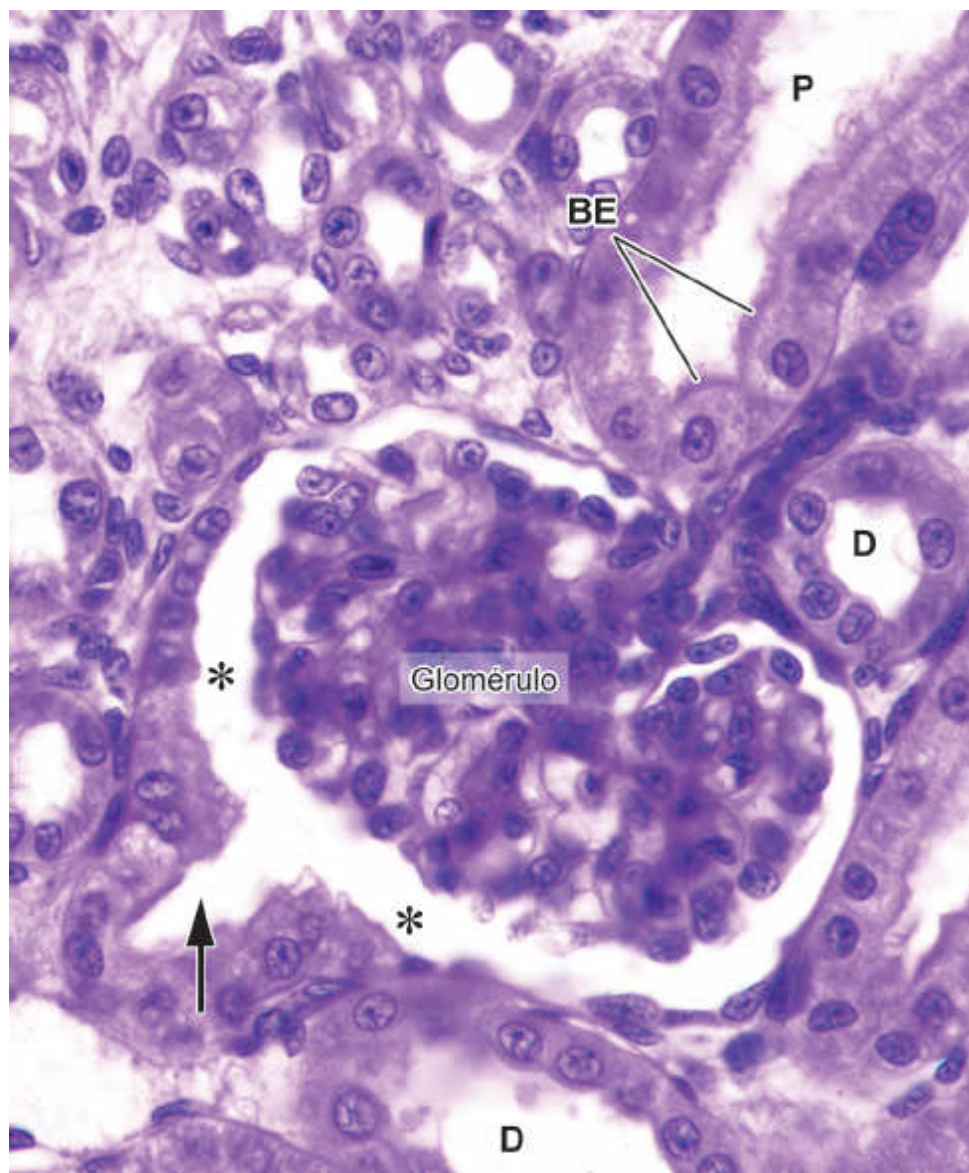



FIGURA 19.6 Corte de rim com corpúsculo renal, em que se observa seu polo vascular e as alças de capilares sanguíneos, que constituem o glomérulo renal. Células pavimentosas (*setas*) que formam o folheto parietal da cápsula de Bowman revestem o espaço capsular, ou espaço de Bowman (*). Observe túbulos contorcidos proximais (P), mais corados, com lúmen de diâmetro menor e com menos núcleos, e túbulos contorcidos distais (D), com citoplasma mais claro, lúmen maior e mais núcleos. (HE. Pequeno aumento.)

Enquanto o folheto externo mantém sua morfologia epitelial, as células do folheto interno ou visceral modificam-se durante o desenvolvimento embrionário, adquirindo características muito peculiares. Essas células são chamadas de podócitos e formadas por um corpo celular, de onde partem diversos prolongamentos primários que dão origem aos prolongamentos secundários (Figuras 19.7 e 19.8). Os podócitos contêm actina, apresentam mobilidade e se apoiam sobre a lâmina basal dos capilares glomerulares. Seus prolongamentos envolvem completamente o capilar, e o contato com a lâmina basal é feito pelos prolongamentos secundários. Os podócitos estabelecem contato com a membrana basal por meio de várias proteínas, dentre as quais se destacam as integrinas (ver Capítulo 5, *Tecido Conjuntivo*).

A microscopia eletrônica revelou os detalhes da organização dos podócitos em torno dos capilares glomerulares. Entre os prolongamentos secundários dos podócitos existem espaços denominados fendas de filtração (ver Figuras 19.8 a 19.11 A). Essas fendas são fechadas por uma membrana muito delgada, com cerca de 6 nm de espessura, constituída por um conjunto de proteínas (p. ex., a nefrina) que se liga, através da membrana plasmática, com os filamentos intracitoplasmáticos de actina dos podócitos.

Os capilares glomerulares são do tipo fenestrado, sem diafragmas nos poros das células endoteliais. Há uma lâmina basal (ver Figuras 19.7 e 19.10) entre as células endoteliais e os podócitos. Essa lâmina basal é espessa pela fusão das membranas basais do endotélio e dos podócitos, sendo um componente importante da barreira de filtração glomerular. A lâmina basal glomerular humana normal varia de 215 a 430 nm de espessura e, quando vista por microscopia eletrônica de transmissão, apresenta

três camadas (ver Figura 19.8): a lâmina rara interna, que aparece clara nas micrografias eletrônicas, situada próximo às células endoteliais; a lâmina densa, mais elétron-densa; e a lâmina rara externa, também clara, localizada mais externamente ao lúmen do capilar e, portanto, em contato com os prolongamentos dos podócitos. As lâminas raras contêm fibronectina, que estabelece ligações com as células. A lâmina densa é um feltro de colágeno tipo IV e laminina em uma matriz que contém proteoglicanos eletricamente negativos (aniônicos). As moléculas com carga elétrica negativa retêm moléculas carregadas positivamente, e o colágeno IV com a laminina constituem um filtro de macromoléculas, que atua como uma barreira física. Partículas com mais de 10 nm de diâmetro dificilmente atravessam essa membrana basal, e o mesmo acontece com proteínas de massa molecular maior do que a da albumina (69 kDa).

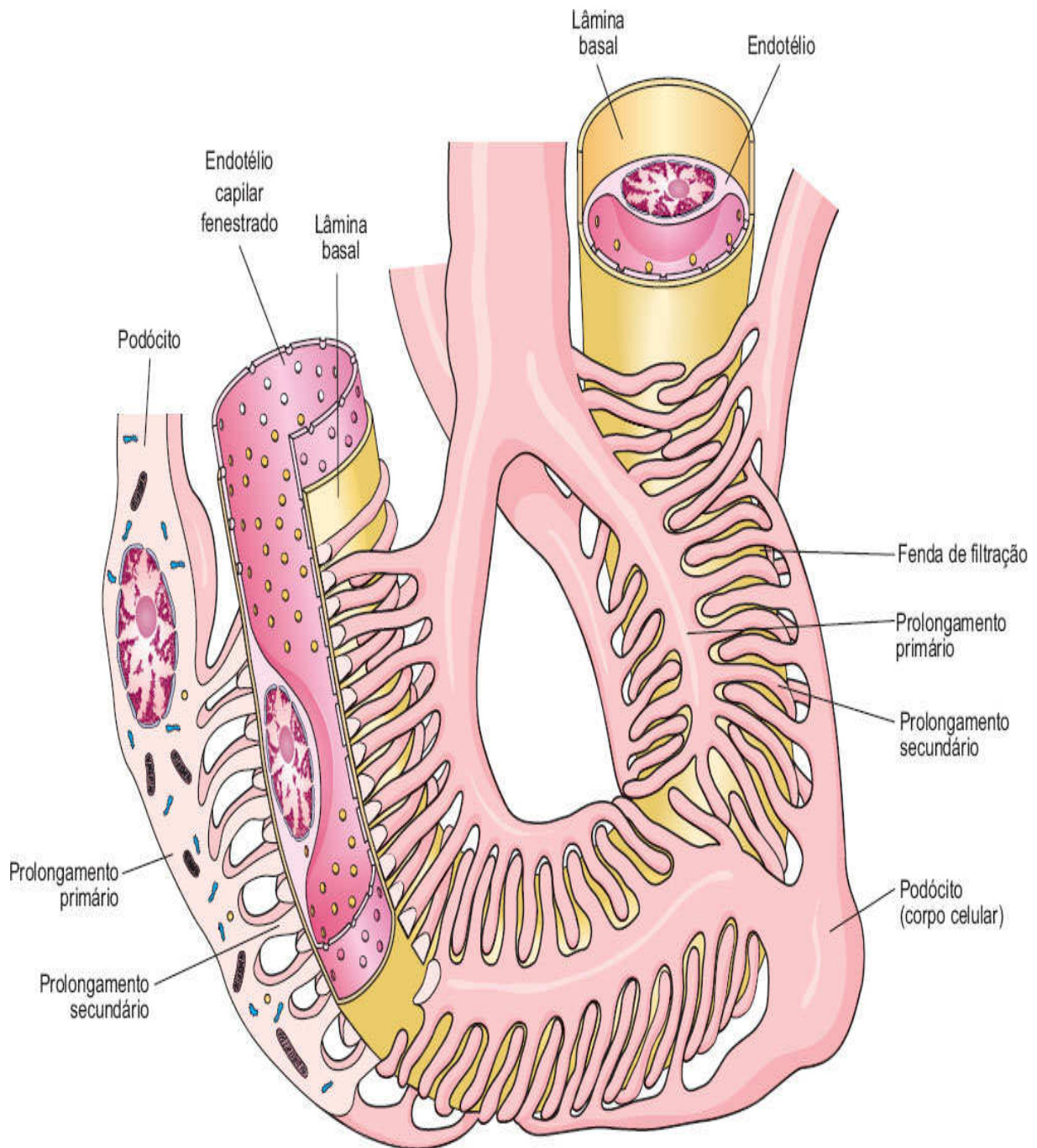



FIGURA 19.7 Esquema da ultraestrutura do capilar glomerular, formado por células endoteliais fenestradas e revestido pelos podócitos que constituem o folheto visceral da cápsula de Bowman. O endotélio do capilar está separado dos podócitos por uma lâmina basal. Os podócitos emitem prolongamentos primários, de onde partem os prolongamentos secundários que irão apoiar-se na lâmina basal, deixando uma fenda de filtração entre eles. (Reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

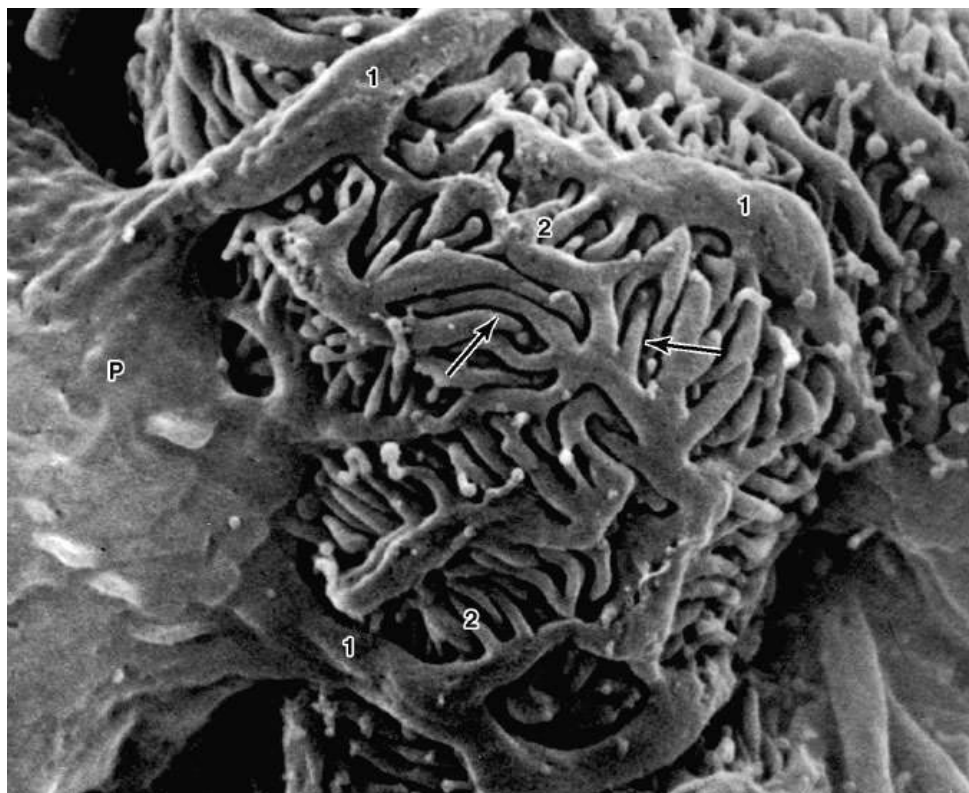



FIGURA 19.8 Interior de um glomérulo renal observado por microscopia eletrônica de varredura. Observe o corpo celular de um podócito (P), que emite prolongamentos primários (1), os quais se dividem em prolongamentos secundários (2). Os prolongamentos circundam um capilar glomerular. Os delgados espaços alongados situados entre os prolongamentos secundários adjacentes são as fendas de filtração (*setas*). (10.700×.)

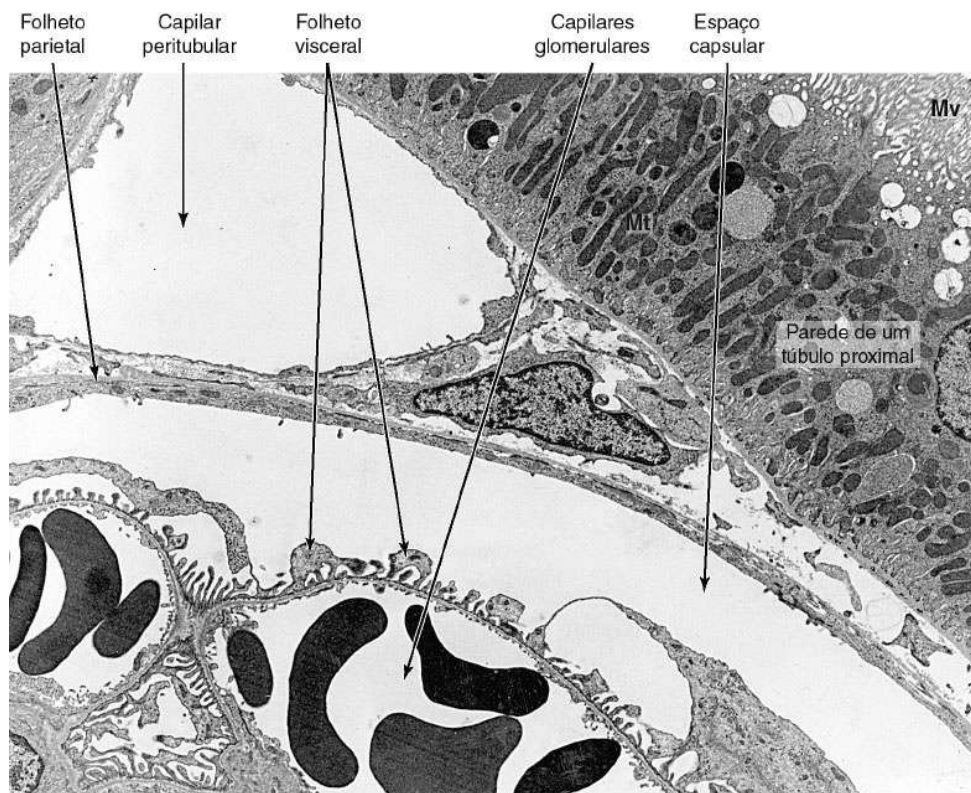



FIGURA 19.9 Micrografia eletrônica de transmissão que mostra partes de corpúsculo renal, incluindo capilares glomerulares, os quais contêm as hemácias, os folhetos visceral e parietal da cápsula de Bowman e o espaço capsular. Em torno do corpúsculo observam-se um capilar peritubular (do interstício) e um túbulo proximal, em cujas células há muitas mitocôndrias (Mt) alongadas e microvilos (Mv) na superfície apical. (2.850×. Cortesia de S.L. Wissig.)

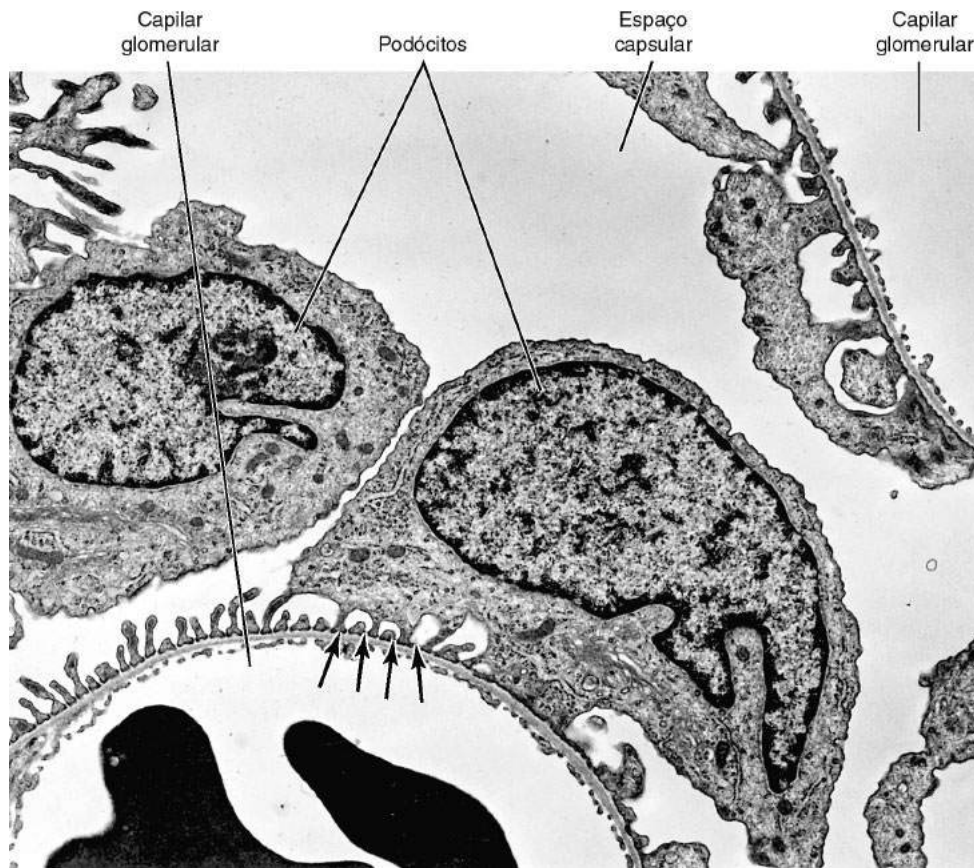



FIGURA 19.10 Detalhe de glomérulo renal observado por microscopia eletrônica de transmissão. Estão presentes corpos celulares de dois podócitos. Prolongamentos secundários de podócitos adjacentes se alternam, criando as fendas de filtração (*setas*). Há dois capilares sanguíneos e o espaço capsular, onde é depositado o filtrado glomerular. (9.000×. Cortesia de S.L. Wissig.)

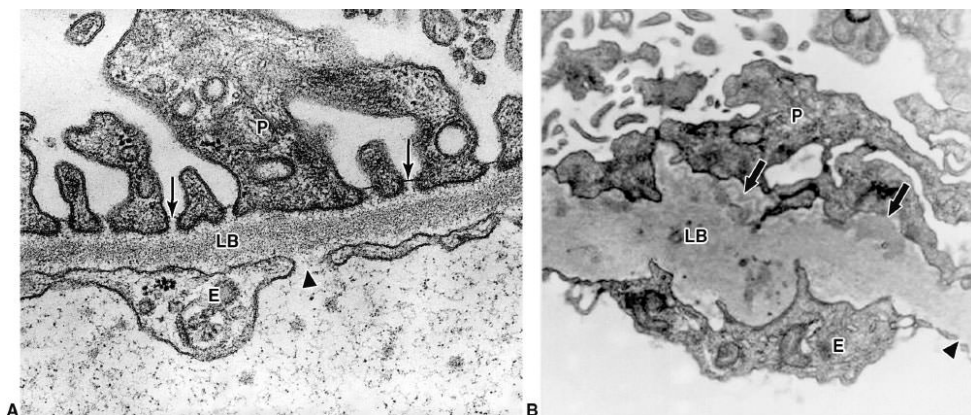



FIGURA 19.11 Barreira de filtração glomerular observada por microscopia eletrônica de transmissão. **A.** Em um indivíduo sadio, not a-se o endotélio (E) com fenestras sem diafragma (*ponta de seta*) e duas lâminas basais fundidas (LB) – uma do endotélio e outra do podócito (P). A lâmina basal consiste na lâmina densa central envolvida por duas lâminas claras (lúcidas), uma de cada lado. As *setas* indicam os delgados diafragmas encontrados nas fendas de filtração. (55.000×. Cortesia de S.L. Wissig.) **B.** Lâmina basal de um indivíduo portador de glomerulopatia imunomediada. Pode m-se notar os mesmos componentes da barreira de filtração apontados em **A**, porém são evidentes o espessamento da lâmina basal (LB) e a ocorrência de depósitos irregulares e densos (*setas*), que podem ser associados à retenção de complexos antígen o-anticorpo pela membrana e à redução de fendas de filtração. (22.000×.)

HISTOLOGIA APLICADA

Apesar da grande variação no número de néfrons, observou-se que bebês que nascem com baixo peso (< 2.500 g, de acordo com a Organização Mundial da Saúde [OMS]) têm menor número de néfrons e volumes glomerulares maiores. Esses achados sugerem que maiores volumes glomerulares podem ser sinais de hiperfiltração compensatória em indivíduos com menor número de néfrons. Essa adaptação é inadequada, pois resulta em manutenção da área total de filtração à custa da hipertrofia glomerular. O conhecimento dessas alterações é importante para o prognóstico de doenças renais crônicas em populações em que a incidência e a prevalência dessas doenças são elevadas, a exemplo de algumas populações indígenas e de aborígines australianos. Indivíduos desses povos apresentam hipertrofia glomerular nos estágios iniciais da doença renal e, progressivamente, passam a apresentar

redução de volume e esclerose glomerular na fase crônica. Em determinadas glomerulopatias, observa-se que a barreira de filtração se altera. Em algumas glomerulopatias agudas, a barreira apresenta-se delgada (aproximadamente 180 nm) e muito mais permeável, acarretando a passagem de proteínas (proteinúria) ou mesmo de sangue (hematúria) para a urina. Em outras glomerulopatias, como aquelas associadas a diabetes e doenças autoimunes, a lâmina basal pode mostrar-se espessa e conter depósitos densos, observados ao microscópio eletrônico de transmissão, resultantes da retenção de complexos formados por imunoglobulinas que participam de reações do tipo antígeno-anticorpo (ver Figura 19.11 B).

Somando-se o fluxo sanguíneo nos dois rins (1 l de sangue por minuto), verifica-se que, a cada 4 a 5 minutos, passa por eles a totalidade do sangue circulante no corpo. Os glomérulos são formados por capilares arteriais, cuja pressão hidrostática, da ordem de 45 mmHg, é muito elevada em comparação com outros capilares do corpo. O filtrado glomerular forma-se pela pressão hidrostática do sangue, à qual, no entanto, se opõem a pressão osmótica dos coloides do plasma (20 mmHg) e a pressão do líquido contido na cápsula de Bowman (10 mmHg). Como a pressão hidrostática nos capilares é de cerca de 45 mmHg e as forças que se opõem a ela somam 30 mmHg, a força de filtração resultante é de 15 mmHg.

O filtrado glomerular tem concentrações de cloreto, glicose, ureia e fosfato semelhantes às do plasma sanguíneo, porém quase não contém proteínas, pois as macromoléculas não atravessam a barreira de filtração glomerular. As moléculas maiores que conseguem atravessar a barreira de filtração têm peso molecular

em torno de 70 kDa, que é aproximadamente o peso da albumina plasmática, que ocorre em quantidade mínima no filtrado.

Células mesangiais

Além das células endoteliais e dos podócitos, os glomérulos contêm as células mesangiais internas, mergulhadas em matriz mesangial (Figuras 19.12 e 19.13). Há locais do glomérulo em que a lâmina basal não envolve toda a circunferência de um só capilar, constituindo uma membrana comum a duas ou mais alças capilares. É principalmente nesse espaço entre os capilares que se localizam as células mesangiais (ver Figura 19.12), as quais podem também ser encontradas na parede dos capilares glomerulares, entre as células endoteliais e a lâmina basal.

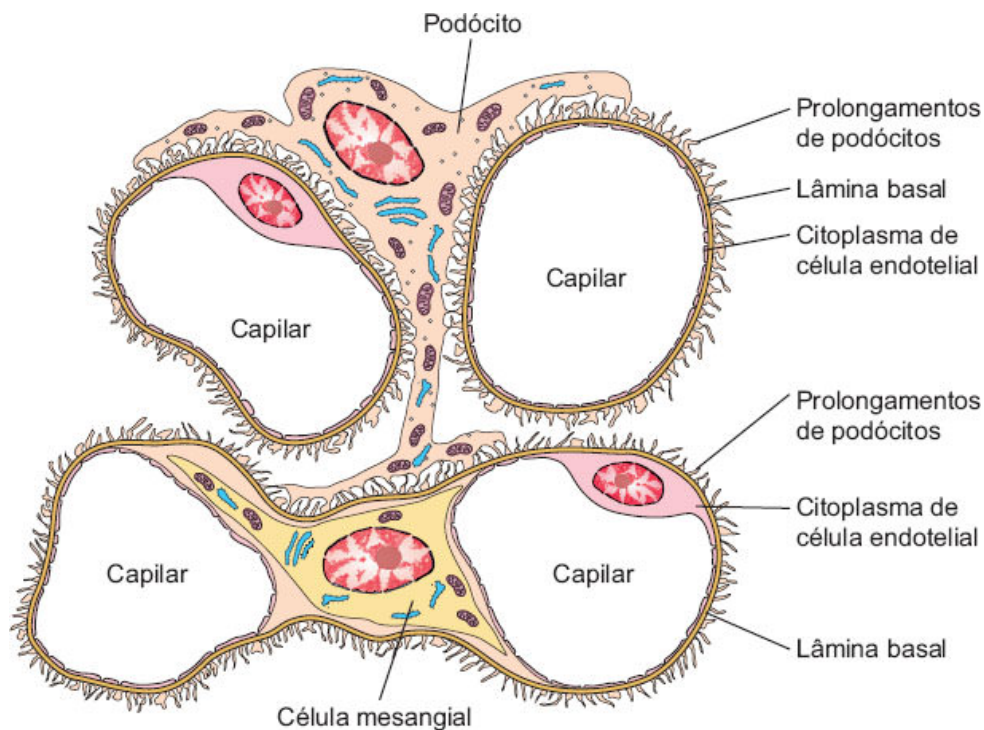



FIGURA 19.12 Esquema que mostra a localização dos podócitos e de células mesangiais entre os capilares glomerulares. Tanto a célula mesangial quanto os

dois capilares estão envolvidos pela mesma lâmina basal.

FIGURA 19.13 Capilares glomerulares, célula mesangial (CM) e matriz mesangial observados por microscopia eletrônica de transmissão. A matriz participa da sustentação da célula mesangial, principalmente nos locais onde falta a membrana basal. Alguns prolongamentos (*setas*) da célula mesangial penetram o lúmen do capilar, passando entre as células endoteliais (*). O capilar situado *no centro* contém uma hemácia (RBC) e um leucócito (L). CE: célula endotelial; LB: lâmina basal; NP: núcleo de podócito; Pd: prolongamentos de podócitos; U: espaço urinário ou capsular. (5.000×.)

As células mesangiais são contráteis e têm receptores para angiotensina II. A ativação desses receptores reduz o fluxo sanguíneo glomerular. Contêm ainda receptores para o fator natriurético atrial, produzido pelas células musculares do átrio do

coração. Esse hormônio é um vasodilatador e relaxa as células mesangiais, aumentando o volume de sangue que passa pelos capilares e a área disponível para filtração. As células mesangiais têm ainda outras funções: garantir suporte estrutural ao glomérulo, sintetizar a matriz extracelular, fagocitar e digerir substâncias normais e patológicas (complexos de antígenos com anticorpos, por exemplo) retidas pela barreira de filtração e produzir moléculas biologicamente ativas, como prostaglandinas e endotelinas. As endotelinas causam contração da musculatura lisa das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo.

► Túbulo contorcido proximal

No polo urinário do corpúsculo renal, o folheto parietal da cápsula de Bowman se continua com o epitélio cuboide ou colunar baixo do túbulo contorcido proximal (ver Figuras 19.4 e 19.6). Esse túbulo é mais longo do que o distal; por isso, secções dele são vistas com mais frequência nas proximidades dos corpúsculos (Figura 19.14). Como suas células são largas, em cada corte transversal de um túbulo proximal aparecem apenas três a quatro núcleos esféricos (Figura 19.15). Os limites entre as células desses túbulos são dificilmente observados ao microscópio óptico, pois elas têm prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células adjacentes (Figura 19.16).

Estudos feitos no rim *in vivo* e em preparados fixados cuidadosamente para exame ao microscópio eletrônico mostraram que os túbulos proximais apresentam lumens amplos e são circundados por muitos capilares sanguíneos. Nos preparados rotineiros para exame ao microscópio de luz, frequentemente esses lumens aparecem muito reduzidos, a orla em escova é mal

conservada, e os capilares, colabados, devido a artefatos de técnica histológica.

As células do túbulo proximal têm o citoplasma bastante acidófilo, especialmente no seu polo basal, em razão de numerosas mitocôndrias alongadas presentes nessa região (ver Figura 19.13). Por microscopia eletrônica de transmissão, observa-se que as células do túbulo proximal têm prolongamentos laterais que se interdigitam com os das células adjacentes (ver Figura 19.13). Muitas mitocôndrias se situam no interior desses prolongamentos. A localização das mitocôndrias e o aumento da superfície da parte basal da membrana celular são características das células que transportam íons e foram descritas no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*. A bomba de sódio (Na^+/K^+-ATPase) localiza-se nas porções basolaterais da membrana plasmática e é responsável pelo transporte de íons para o interstício renal.

A superfície apical das células dos túbulos proximais apresenta grande quantidade de microvilos, que formam a orla em escova (ver Figuras 19.16 e 19.17). Nesta superfície, há grande atividade de endocitose de material presente no lúmen dos túbulos; dessa maneira, são reabsorvidas pelas células dos túbulos macromoléculas que atravessaram a barreira de filtração glomerular, principalmente proteínas com massa molecular abaixo de 70 kDa. As vesículas se fundem com lisossomos, nos quais as macromoléculas são digeridas. Resíduos de aminoácidos exocitados para o interstício se difundem até vasos sanguíneos para serem reaproveitados.

No túbulo contorcido proximal, inicia-se o processo de reabsorção do filtrado glomerular e excreção de substâncias no lúmen tubular. Esse segmento do néfron reabsorve a totalidade da glicose e dos aminoácidos contidos no filtrado glomerular, e mais de

70% da água, bicarbonato e cloreto de sódio, além dos íons cálcio e fosfato. A glicose, os aminoácidos e os íons são reabsorvidos por proteínas transportadoras e por transporte ativo, sendo que a água acompanha passivamente o transporte dessas substâncias. O transporte de água depende, em grande parte, de moléculas da família das aquaporinas. Desse modo, a osmolaridade do conteúdo do túbulo é mantida ao longo do tubo. Quando a quantidade de glicose no filtrado excede a capacidade de reabsorção dos túbulos proximais, a urina se torna mais abundante e contém glicose. Todas essas substâncias são transportadas através das células dos túbulos e colocadas no interstício renal (o tecido conjuntivo situado entre os componentes dos néfrons), de onde passam para a circulação sanguínea.

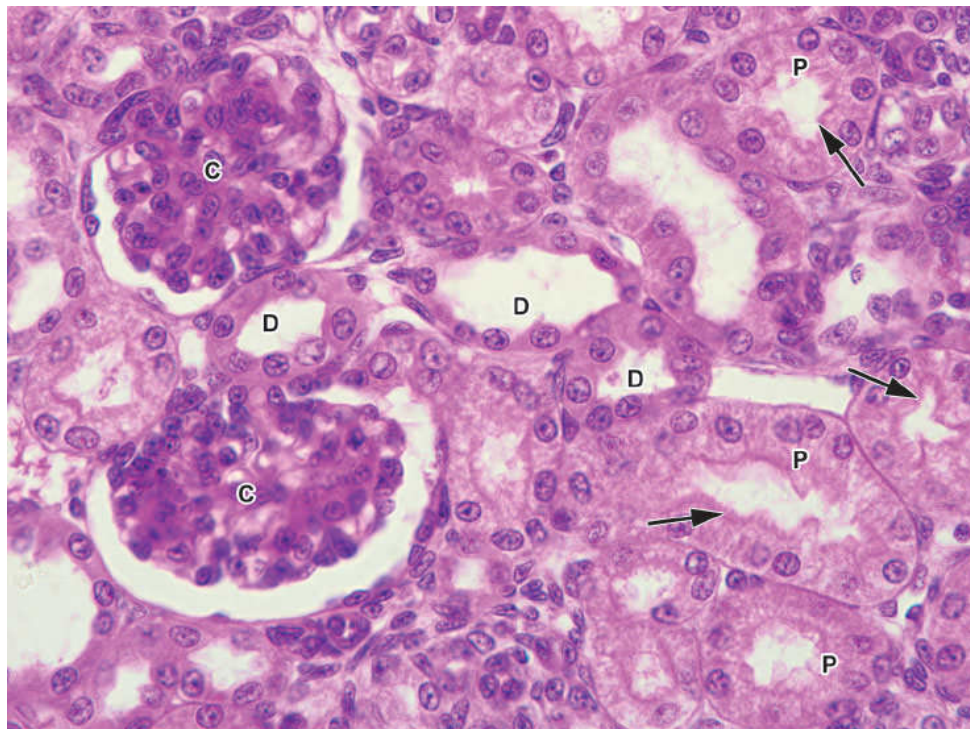



FIGURA 19.14 Corte da região cortical do rim. Observam-se dois corpúsculos renais (C) cercados por túbulos renais. Os túbulos contorcidos proximais (P) têm células mais altas, lúmen menor, menos núcleos e orla em escova na superfície apical de suas células (*setas*). Os túbulos contorcidos distais (D) são formados

por células mais baixas, e seu lúmen é proporcionalmente mais amplo. Além disso, não possuem orla em escova evidente. (HE. Pequeno aumento.)

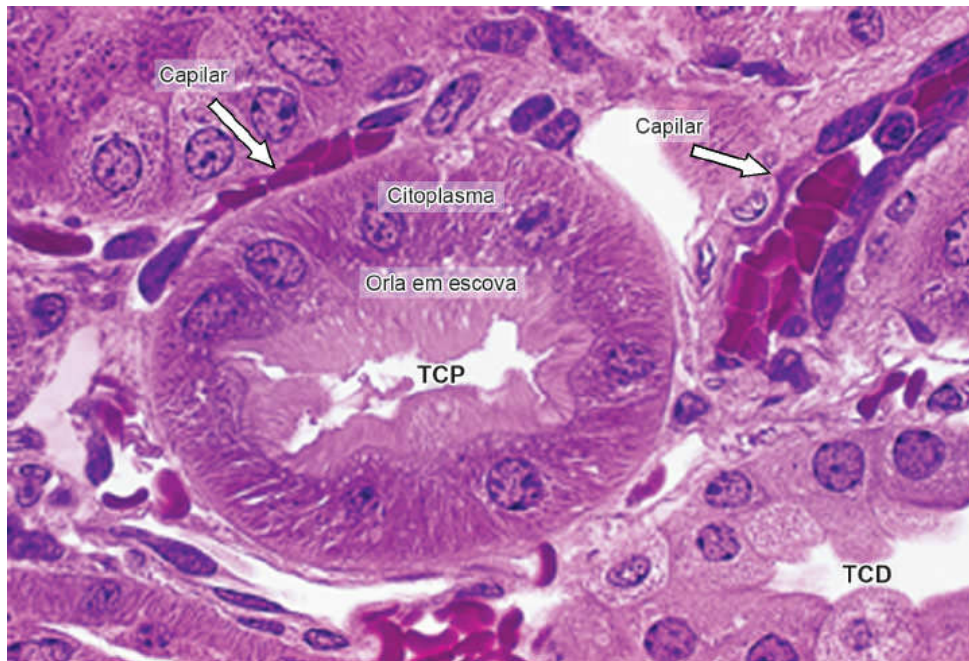



FIGURA 19.15 Corte da região cortical do rim. No *centro* um túbulo contorcido proximal (TCP) com suas células cuboides volumosas e acidófilas, apresentando orla em escova formada por numerosos microvilos paralelos e bem preservados. A região basal de suas células apresenta numerosas mitocôndrias alongadas. Observe também parte de um túbulo contorcido distal (TCD), cujas células são mais baixas (cuboides) e menos coradas. (Corte de tecido incluído em resina sintética. Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

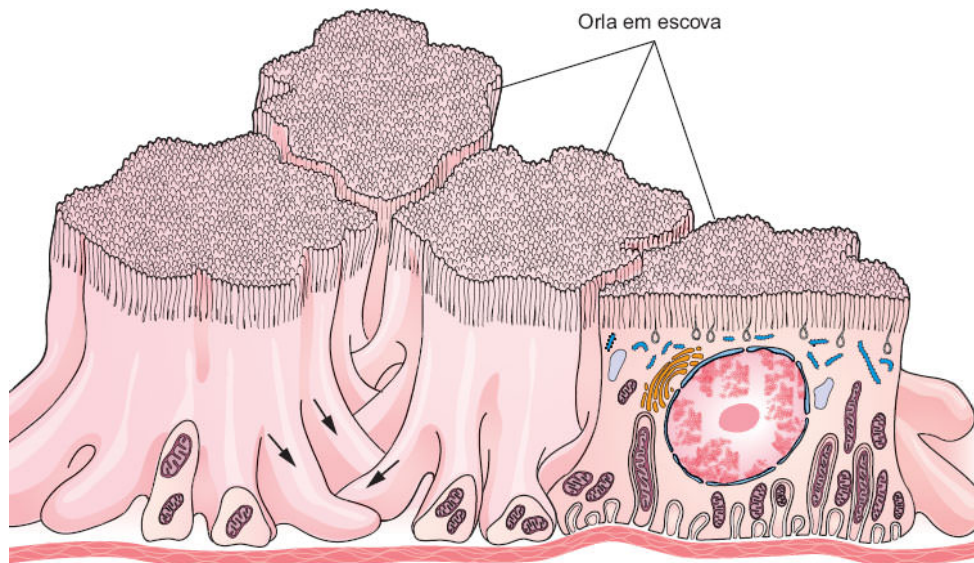



FIGURA 19.16 Relações entre as células da parede dos túbulos contorcidos proximais. Essas células são cuboides e apresentam numerosos microvilos na superfície apical, que constituem a orla em escova. Suas expansões laterais (*setas*) se imbricam com expansões das células adjacentes. Note o acúmulo de mitocôndrias no interior das expansões celulares. Os espaços entre as células foram aumentados para tornar a figura mais compreensível. (Adaptada de Bulger, 1965.)

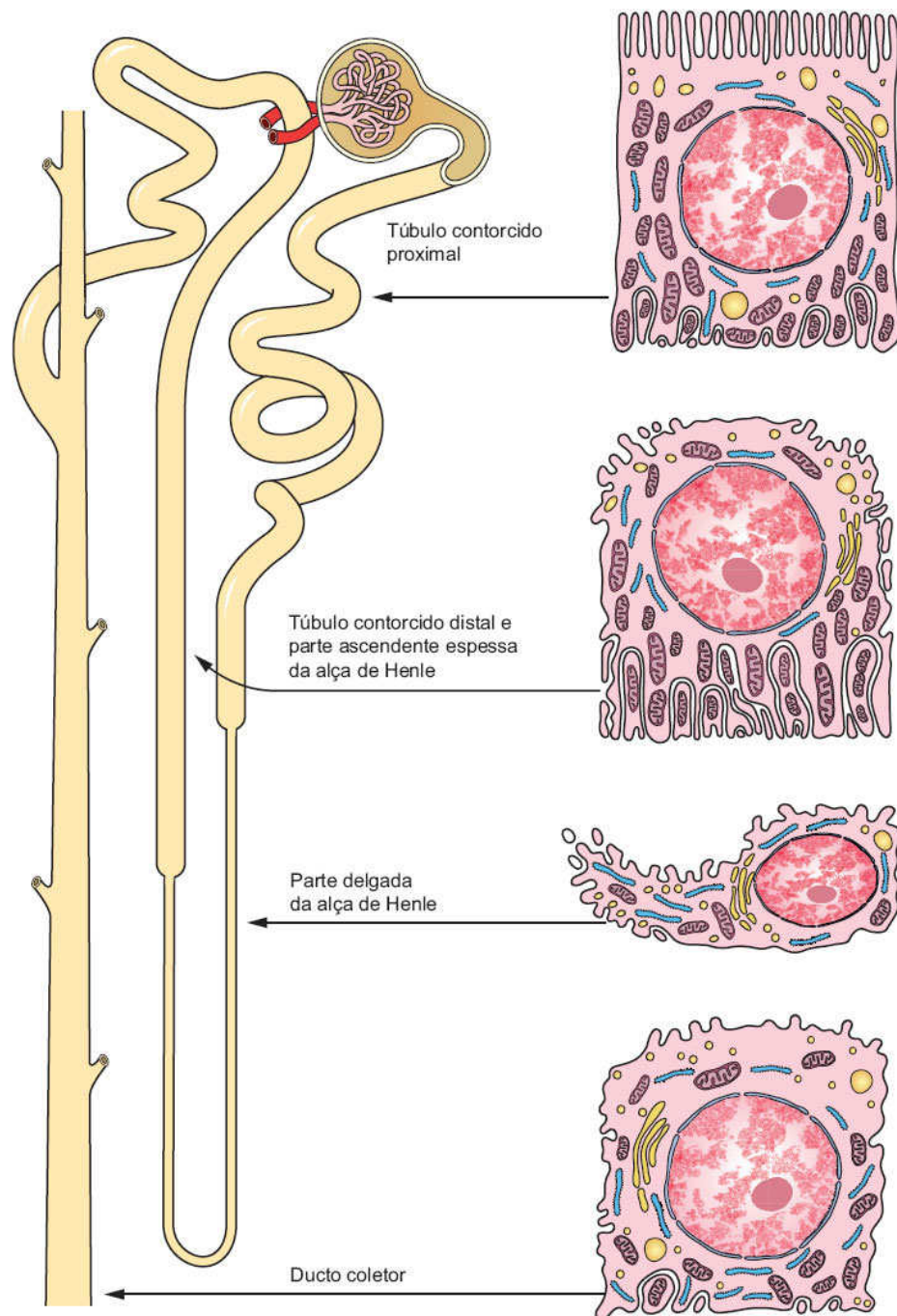



FIGURA 19.17 Características ultraestruturais mais relevantes das células epiteliais de túbulos renais. As células da parte espessa da alça de Henle e as do túbulo distal são semelhantes em sua ultraestrutura, mas têm funções diferentes. A superfície apical de cada célula está voltada para cima.

PARA SABER MAIS

Atividade secretora dos túbulos contorcidos proximais

As células do túbulo proximal secretam para o lúmen do túbulo creatinina e outras substâncias, tais como os ácidos úrico e para-amino-hipúrico e a penicilina, retirando essas moléculas do plasma intersticial do rim. Esse processo ativo (gasta energia) é conhecido como secreção tubular. O estudo da velocidade de secreção tubular de creatinina (depuração de creatinina) é útil na clínica para a avaliação funcional dos rins.

► Alça de Henle

A alça de Henle é uma estrutura em forma de U que consiste em um segmento delgado interposto a dois segmentos espessos (ver Figuras 19.2 e 19.17). Estes têm estrutura muito semelhante à do túbulo contorcido distal (ver Figura 19.17). Na parte mais externa da medula (próxima à região cortical), o segmento espesso descendente da alça de Henle tem um diâmetro externo de 60 μm, estreita-se para um diâmetro de 12 μm e se transforma na parte descendente delgada da alça. O lúmen desse segmento do néfron é relativamente amplo, porque a parede da alça é formada por epitélio simples pavimentoso (ver Figuras 19.17 e 19.18).

A alça de Henle participa da retenção de água. Apenas os animais com essas alças são capazes de produzir urina hipertônica e, assim, poupar a água do corpo, evitando a necessidade de beber água continuamente. A alça de Henle cria um gradiente de hipertonicidade no interstício medular, que influencia a

concentração da urina à medida que ela passa pelos ductos coletores.

Embora o segmento delgado descendente da alça de Henle seja completamente permeável à água, o segmento ascendente inteiro é impermeável. No segmento espesso ascendente, o cloreto de sódio é transportado ativamente para fora da alça, a fim de estabelecer o gradiente medular já mencionado e que é necessário para concentrar a urina. A osmolaridade do interstício renal nas extremidades das pirâmides (medula renal) é aproximadamente 4 vezes maior do que a do sangue.

Aproximadamente um sétimo dos corpúsculos renais localiza-se próximo à junção corticomedular, constituindo os chamados néfrons justamedulares. Os outros, situados mais próximos da superfície do córtex, são chamados de néfrons corticais. Todos os néfrons participam dos processos de filtração, reabsorção e secreção. Os néfrons justamedulares desempenham o importante papel de estabelecer um gradiente de hipertonicidade no interstício da medula renal, que é base funcional para os rins produzirem urina hipertônica, e têm alças de Henle muito longas, estendendo-se até a profundidade da medula renal. Essas alças têm segmentos espessos curtos e segmento delgado longo, tanto descendente quanto ascendente. Por outro lado, os néfrons corticais têm alças de segmento delgado descendente muito curto, sem segmento delgado ascendente.

► Túbulo contorcido distal

A parte espessa da alça de Henle penetra na região cortical e, após curto trajeto, torna-se tortuosa e passa a se chamar túbulo

contorcido distal, revestido por epitélio cúbico simples (ver Figuras 19.14 e 19.17).

Em cortes histológicos, a distinção entre os túbulos contorcidos distais e os proximais, ambos encontrados na cortical e formados por epitélio simples cúbico, baseia-se nos seguintes parâmetros: as células dos túbulos distais são mais estreitas; em consequência, observam-se mais núcleos em cortes transversais desses túbulos. Além disso, suas células não têm orla em escova e são menos acidófilas, pois contêm menor quantidade de mitocôndrias.

No túbulo contorcido distal existe uma troca iônica, desde que haja quantidade suficiente de aldosterona circulante. Ocorre ainda absorção de sódio, e potássio é excretado. Esse mecanismo influencia o conteúdo de sais e água no organismo. O túbulo distal também secreta os íons hidrogênio e amônia para a urina, atividade essencial para o equilíbrio acidobásico do sangue.

Uma propriedade muito importante dos túbulos distais é o fato de um segmento desses túbulos aproximar-se do corpúsculo renal do mesmo néfron, local onde a parede do túbulo se modifica. Suas células tornam-se cilíndricas, altas e com núcleos alongados e muito próximos uns dos outros; a maioria delas tem o complexo de Golgi na região basal. Esse segmento modificado da parede do túbulo distal, que aparece mais escuro nos cortes corados, devido à proximidade dos núcleos de suas células, chama-se mácula densa (ver Figuras 19.4, 19.19 e 19.20). A mácula densa é sensível ao conteúdo iônico e ao volume de água no fluido tubular, produzindo moléculas sinalizadoras que promovem a liberação da enzima renina na circulação. Mais detalhes sobre a mácula densa estão em “Aparelho justaglomerular”, adiante.

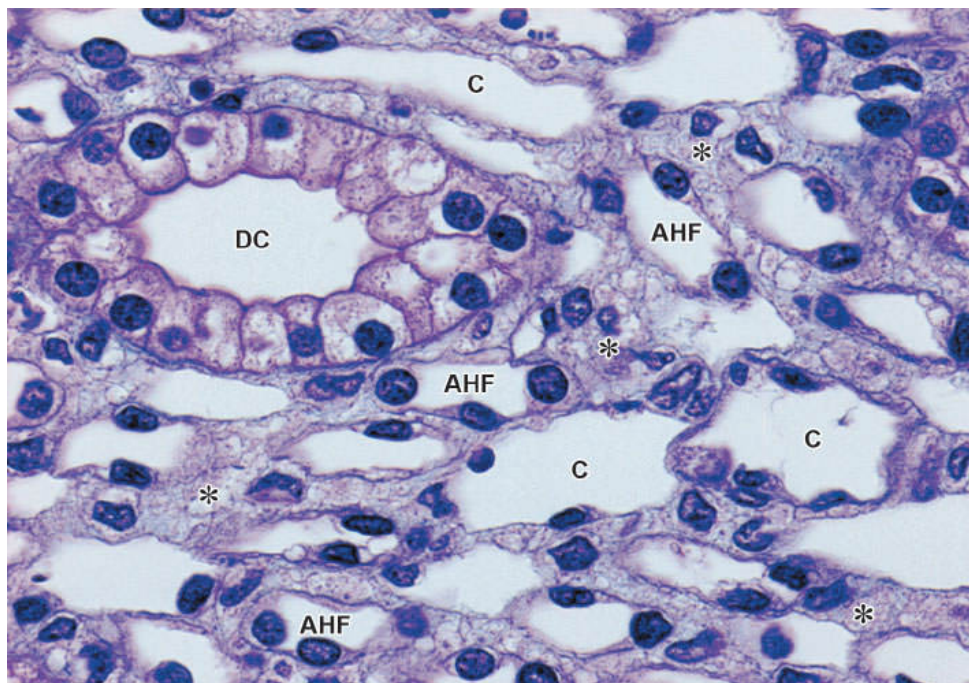



FIGURA 19.18 Corte de zona medular externa do rim, que mostra: ductos coletores (DC) constituídos por células cuboides com limites muito marcados e superfície apical em formato de abóbada; porções finas de alças de Henle (AHF) e capilares sanguíneos (C). Partes do interstício medular estão indicadas por *asteriscos*. (Tricrômico de Masson. Médio aumento.)

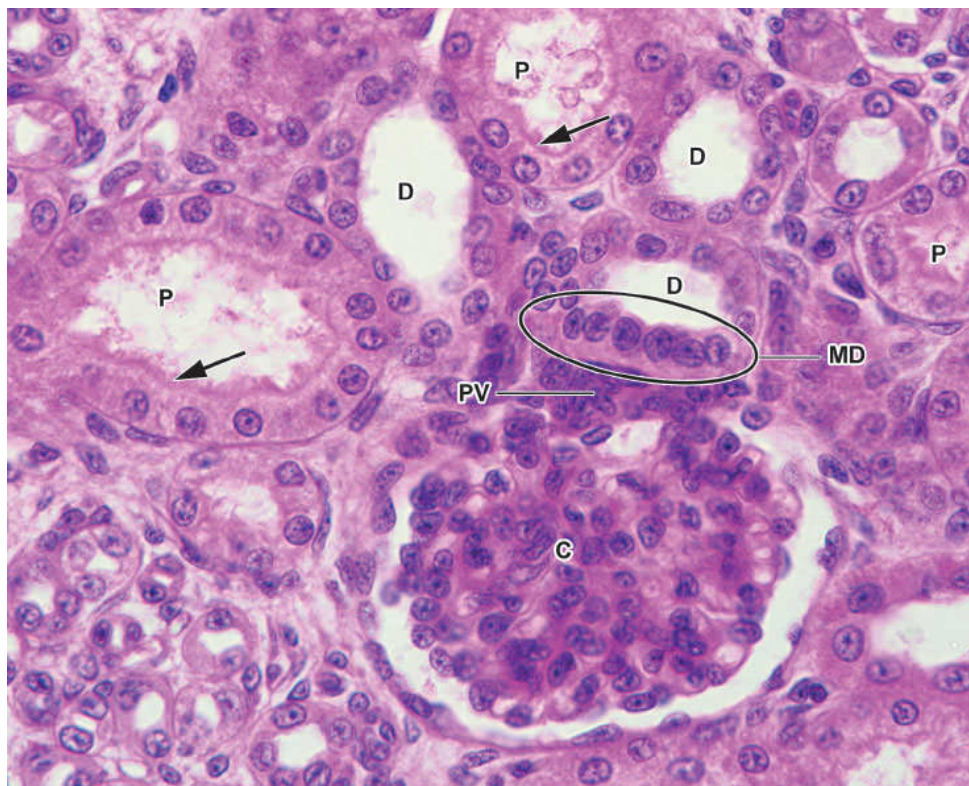



FIGURA 19.19 Mácula densa (MD) representada por um acúmulo de núcleos de um túbulo contorcido distal (D) que se aproxima do polo vascular (PV) do corpúsculo renal (C) do seu néfron. Na região da mácula densa, os núcleos são mais próximos porque as células são mais estreitas. Observe também secções de túbulos contorcidos proximais (P), cuja superfície apical tem uma orla em escova (*setas*). (HE. Médio aumento.)

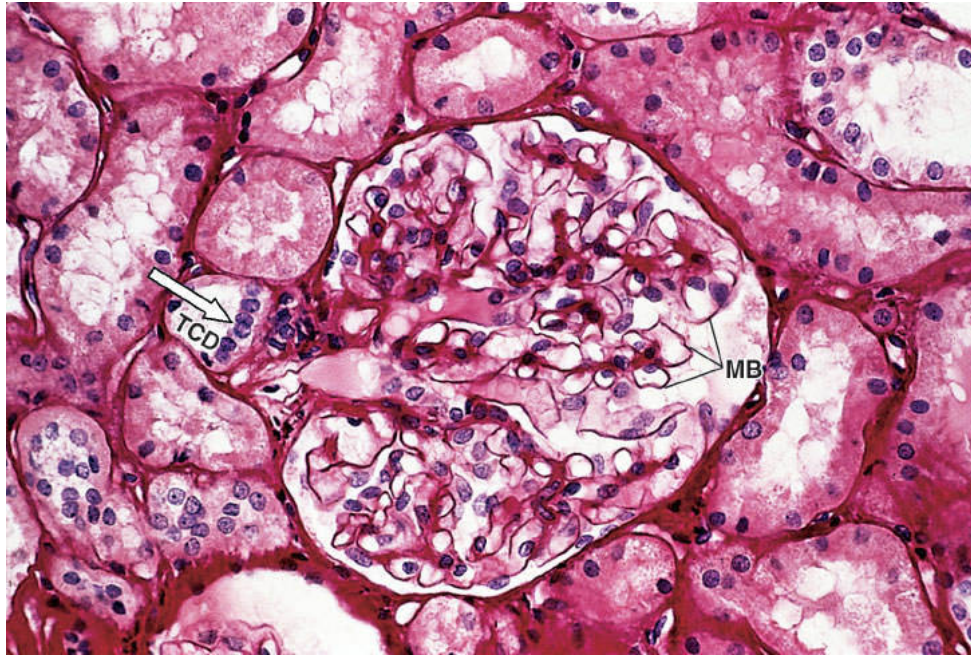



FIGURA 19.20 Corte de região cortical do rim. Observe *no centro* um corpúsculo renal envolvido por túbulos renais. Um túbulo contorcido distal (TCD) próximo do polo vascular do corpúsculo apresenta uma mácula densa (*seta*). As membranas basais (MB) que envolvem os capilares glomerulares e os túbulos renais estão muito bem visíveis neste preparado. (Picrosiriu s-hematoxilina. Grande aumento.)

Túbulos e ductos coletores

O conteúdo dos túbulos distais passa para os túbulos coletores, que desembocam em tubos mais calibrosos, os ductos coletores, que se dirigem para as papilas renais (ver Figura 19.2). Tanto os túbulos como os ductos coletores seguem um trajeto retilíneo.

Os ductos coletores mais delgados são revestidos por epitélio cúbico e têm um diâmetro de aproximadamente 40 μm (ver Figuras 19.17, 19.18 e 19.21). À medida que se fundem e se aproximam das papilas, suas células tornam-se mais altas, até se

transformarem em cilíndricas. Ao mesmo tempo, aumenta o diâmetro do tubo. No local próximo à extremidade das papilas medulares, os ductos coletores têm diâmetro de até 200 µm.

Os tubos coletores são formados por células com citoplasma que se cora fracamente pela eosina e cujos limites intercelulares são bem marcados (ver Figura 19.18). Ao microscópio eletrônico de transmissão, observa-se que são células pobres em organelas. Os ductos coletores da medula participam dos mecanismos de concentração da urina por meio de retenção de água, sob influência do hormônio antidiurético liberado na *pars nervosa* da hipófise.

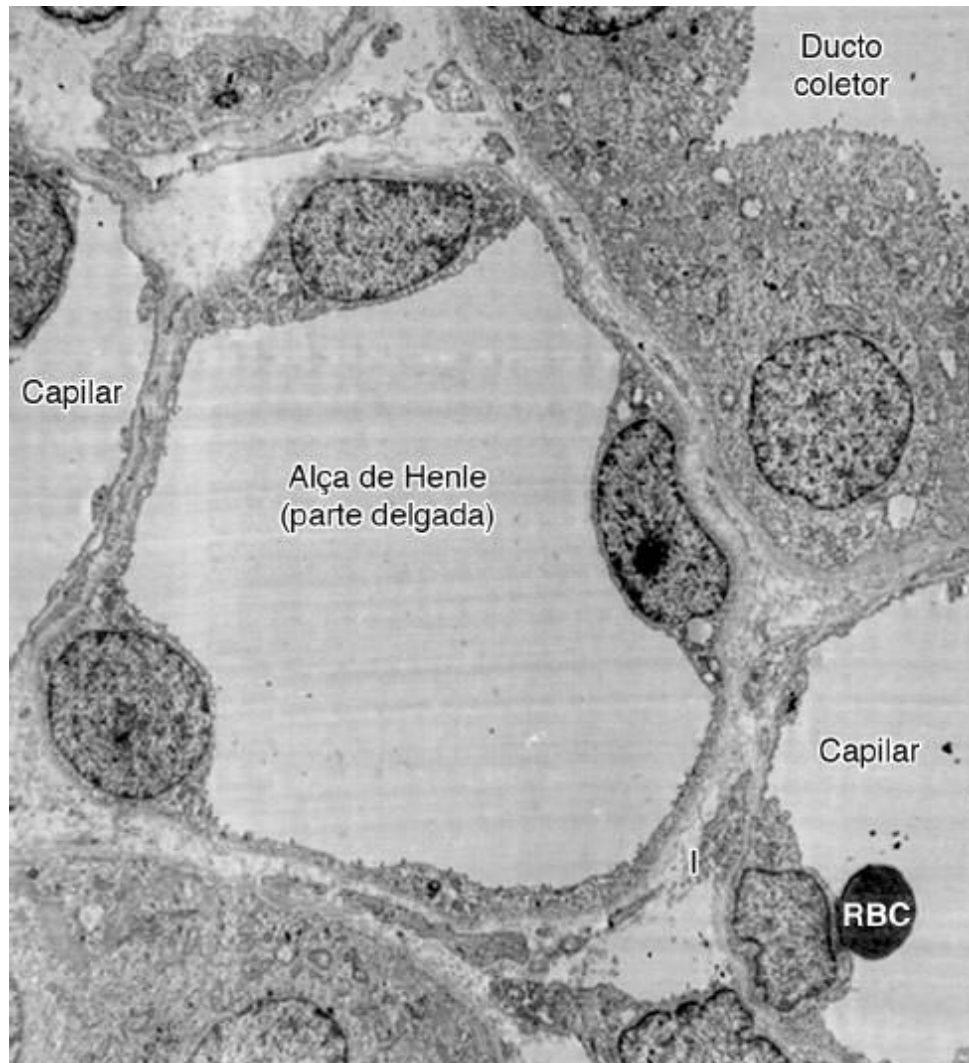



FIGURA 19.21 Corte de zona medular do rim de rato observado por microscopia eletrônica de transmissão. Estão presentes: secção transversal da parte delgada de uma alça de Henle, constituída por células epiteliais pavimentosas; e parte de um ducto coletor, em que se observa seu epitélio simples cúbico, e de capilares, nos quais também se observam endotélio delgado e hemácia (RBC). Note também o interstício renal (I). (Grande aumento.)

► Aparelho justaglomerular

Próximo ao corpúsculo renal, a arteríola aferente (às vezes também a eferente) não tem membrana elástica interna e suas células musculares apresentam-se modificadas. Essas células são chamadas justaglomerulares ou células JG (ver Figuras 19.3 e 19.22) e têm núcleos esféricos e citoplasma contendo grânulos de secreção. A secreção desses grânulos participa da regulação da pressão sanguínea.

A mácula densa do túbulo distal geralmente se localiza próximo às células justaglomerulares, formando com elas um conjunto chamado aparelho justaglomerular (ver Figuras 19.3, 19.20 e 19.22). Também fazem parte do aparelho justaglomerular células com citoplasma claro, de função pouco conhecida, denominadas células mesangiais extraglomerulares.

Ao microscópio eletrônico, as células justaglomerulares apresentam características de células secretoras de proteínas, tais como retículo endoplasmático rugoso abundante e complexo de Golgi desenvolvido. Os grânulos de secreção medem cerca de 10 a 40 nm e reúnem-se em aglomerados que parecem constituir a forma madura da secreção.

As células justaglomerulares produzem a enzima renina, mas ela não atua diretamente. A renina aumenta a pressão arterial e a

secreção de aldosterona (um hormônio da cortical da glândula adrenal), por intermédio do angiotensinogênio (uma globulina do plasma). Atuando sobre o angiotensinogênio, a renina libera um decapeptídio – a angiotensina I. Uma enzima do plasma remove dois aminoácidos da angiotensina I, formando a angiotensina II (octopeptídio).

Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II são: aumentar a pressão sanguínea e induzir a secreção de aldosterona (hormônio que inibe a excreção do sódio pelos rins) pela glândula adrenal. A deficiência em sódio é um estímulo para a liberação da renina, que acelera a secreção de aldosterona. Inversamente, o excesso de sódio no sangue deprime a secreção de renina, que inibe a produção de aldosterona, aumentando, então, a excreção de sódio pela urina.

O aparelho justaglomerular exerce, portanto, um importante papel no controle do balanço hídrico (já que água é retida ou eliminada junto com o sódio) e do equilíbrio iônico do meio interno.

HISTOLOGIA APLICADA

Após uma hemorragia extensa, a diminuição do volume de sangue causa redução na pressão sanguínea. Em consequência, há aumento na secreção de renina. Produz-se angiotensina II, que eleva a pressão do sangue pela constrição das arteríolas e pelo estímulo da secreção do hormônio adrenocortical aldosterona. A aldosterona atua nas células dos túbulos renais, principalmente os túbulos distais, aumentando a absorção de íons sódio e cloreto contidos no filtrado glomerular e a absorção de água. Dessa maneira, expande-se o volume

de plasma sanguíneo, acarretando aumento na pressão do sangue.

A diminuição da pressão sanguínea causada por outros fatores, como desidratação ou depleção de sódio, também ativa o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, que contribui para elevar a pressão do sangue.

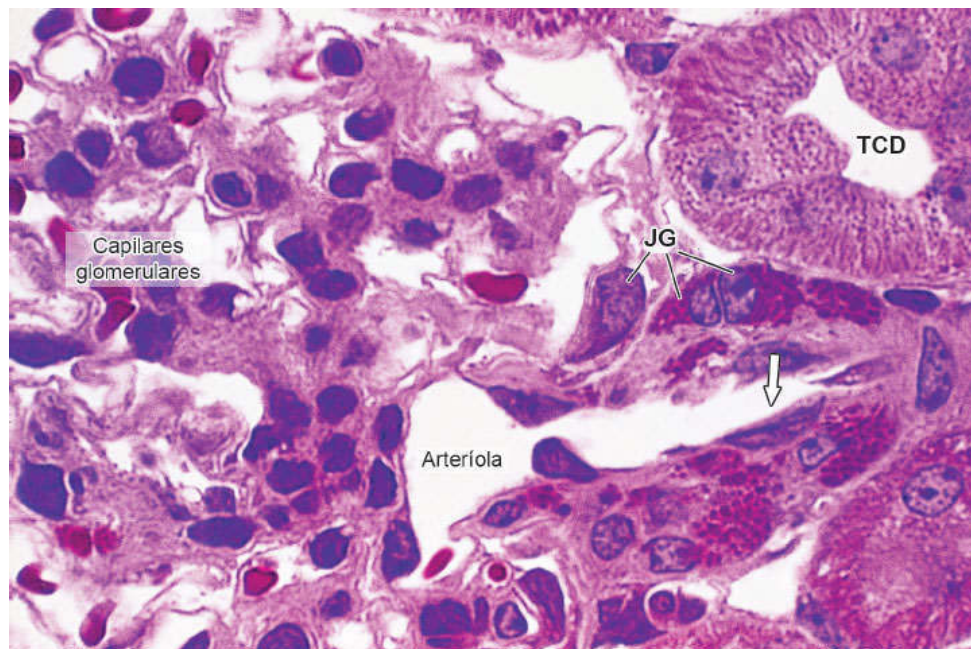



FIGURA 19.22 Corte de região do polo vascular de um corpúsculo renal. As células musculares lisas da parede da arteríola aferente (JG) apresentam grânulos que contêm várias moléculas, entre as quais a renina. Observe um túbulo contorcido distal (TCD). (Corte de tecido incluído em resina sintética. Pararrosanilina e azul de toluidina.)

► Circulação sanguínea

Cada rim recebe sangue por uma artéria renal, que, antes de penetrar o órgão, divide-se geralmente em dois ramos: um irriga a

parte anterior (ventral), e o outro, a parte posterior (dorsal) do rim. Ainda no hilo, esses ramos dão origem às artérias interlobares, que seguem entre as pirâmides renais (ver Figuras 19.3 e 19.23). Na altura da junção corticomedular (onde se situam as bases das pirâmides renais), as artérias interlobares formam as arciformes, que seguem um trajeto paralelo à cápsula do órgão, percorrendo o limite entre medular e cortical (ver Figura 19.23). Das arciformes partem as artérias interlobulares, de curso perpendicular à cápsula do rim. Essas artérias se situam entre os raios medulares, que, com o parênquima cortical adjacente, formam os lóbulos do rim. Na Figura 19.23 é apresentada a delimitação de um lóbulo renal.

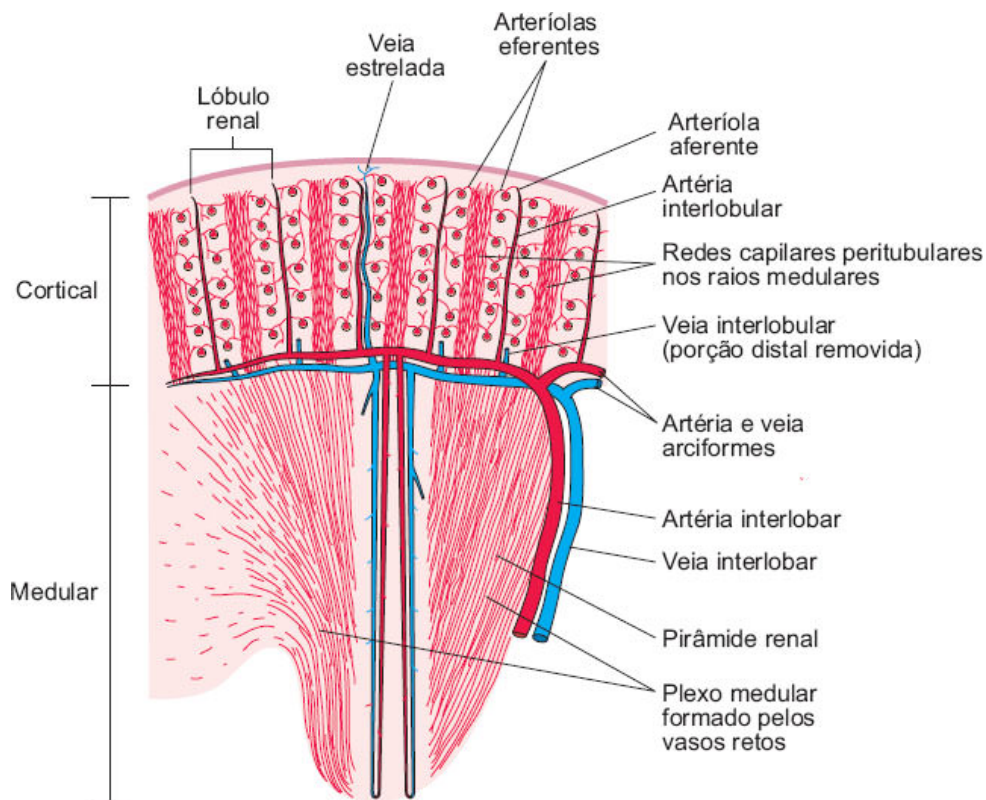



FIGURA 19.23 Esquema simplificado de um lobo renal (pirâmide renal + cortical adjacente), em que se observam componentes da circulação arterial e venosa do rim. Os vasos arciformes correm no limite entre a cortical e a medular.

Das artérias interlobulares originam-se as arteríolas aferentes dos glomérulos, que originam os capilares glomerulares, de onde o sangue passa para as arteríolas eferentes. Nos néfrons corticais, situados mais próximo à cápsula, os capilares originados das arteríolas eferentes formam as redes capilares peritubulares, responsáveis pela nutrição e oxigenação da cortical, e pela remoção de metabólitos do interstício renal.

As arteríolas eferentes dos glomérulos pertencentes a néfrons justamedulares, situados próximo da medular, originam vasos longos e retilíneos que se dirigem no sentido da medular, onde se dobram e retornam para a cortical sob a forma de delgadas vênulas. Essas alças capilares constituem os vasos retos, que, em conjunto, formam o plexo medular (ver Figura 19.23). O endotélio do seu ramo descendente é do tipo contínuo; porém, as células do ramo ascendente são fenestradas. O sangue dos vasos retos, já filtrado pelos glomérulos, fornece nutrientes e oxigênio à medular do rim. Em virtude de sua disposição em alça, os vasos retos não alteram o gradiente de hipertonicidade da medular.

Os capilares da parte superficial da cortical se reúnem para formar as veias estreladas, assim chamadas por seu aspecto quando observadas na superfície do rim. As veias estreladas se unem às interlobulares, que formam as veias arciformes, dando origem às veias interlobares. Estas convergem para formar a veia renal, pela qual o sangue sai de cada um dos rins.

► Interstício renal

O espaço entre os componentes dos néfrons e os vasos sanguíneos e linfáticos se chama interstício renal. Ele é muito escasso na cortical, mas aumenta na medular (ver Figuras 19.18 e

19.21). Além disso, contém pequena quantidade de tecido conjuntivo, com fibroblastos, algumas fibras colágenas e, principalmente na medula, uma substância fundamental muito hidratada e rica em proteoglicanos. No interstício da medula existem células secretoras chamadas de células intersticiais, que contêm gotículas lipídicas no citoplasma e participam da produção de prostaglandinas e prostaciclinas. As células do interstício da cortical renal produzem 85% da eritropoetina do organismo, um hormônio glicoproteico que estimula a produção de eritrócitos pelas células da medula óssea. O fígado sintetiza os 15% restantes da eritropoetina necessária para o bom funcionamento do erítron. Doenças renais podem levar a uma profunda anemia decorrente da deficiência de produção de eritropoetina, pois o fígado não tem capacidade de suprir, sozinho, as necessidades do organismo.

BEXIGA E VIAS URINÁRIAS

A bexiga armazena a urina formada pelos rins por algum tempo e a conduz para o exterior pelas vias urinárias. Os cálices, a pélvis, o ureter e a bexiga têm a mesma estrutura básica, embora suas paredes se tornem gradualmente mais espessas na direção da bexiga.

A mucosa dessas estruturas é formada por um epitélio de transição e por uma lâmina própria de tecido conjuntivo, que varia do frouxo ao denso. Em torno da mucosa há feixes de tecido muscular liso (Figuras 19.24 e 19.25).

As células mais superficiais do epitélio de transição são responsáveis pela barreira osmótica entre a urina e os fluidos teciduais. Por microscopia eletrônica, observou-se que a membrana

plasmática da superfície externa das células em contato com a urina é especializada e apresenta placas espessas separadas por faixas de membrana mais delgada. Quando a bexiga se esvazia, a membrana se dobra nas regiões delgadas, e as placas espessas se invaginam e se enrolam, formando vesículas fusiformes intracitoplasmáticas, que permanecem próximo à superfície celular. Quando a bexiga se enche novamente, sua parede se distende, e ocorre um processo inverso, com transformação das vesículas citoplasmáticas fusiformes em placas que se inserem na membrana, aumentando a superfície das células. Essa membrana plasmática especial é sintetizada no complexo de Golgi e tem uma composição química peculiar: os cerebrosídeos constituem o principal componente da fração dos lipídios polares.

A túnica muscular das vias urinárias é formada por uma camada longitudinal interna e uma circular externa, ambas de tecido muscular liso. A partir da porção inferior do ureter aparece uma camada longitudinal externa, e na bexiga essas camadas musculares se tornam mal definidas. Na parte proximal da uretra, a musculatura da bexiga forma o seu esfíncter interno.

O ureter atravessa a parede da bexiga obliquamente, de modo que se forma uma válvula que impede o refluxo de urina. A parte do ureter colocada na parede da bexiga mostra apenas músculo longitudinal, cuja contração abre a válvula e facilita a passagem de urina do ureter para a bexiga.

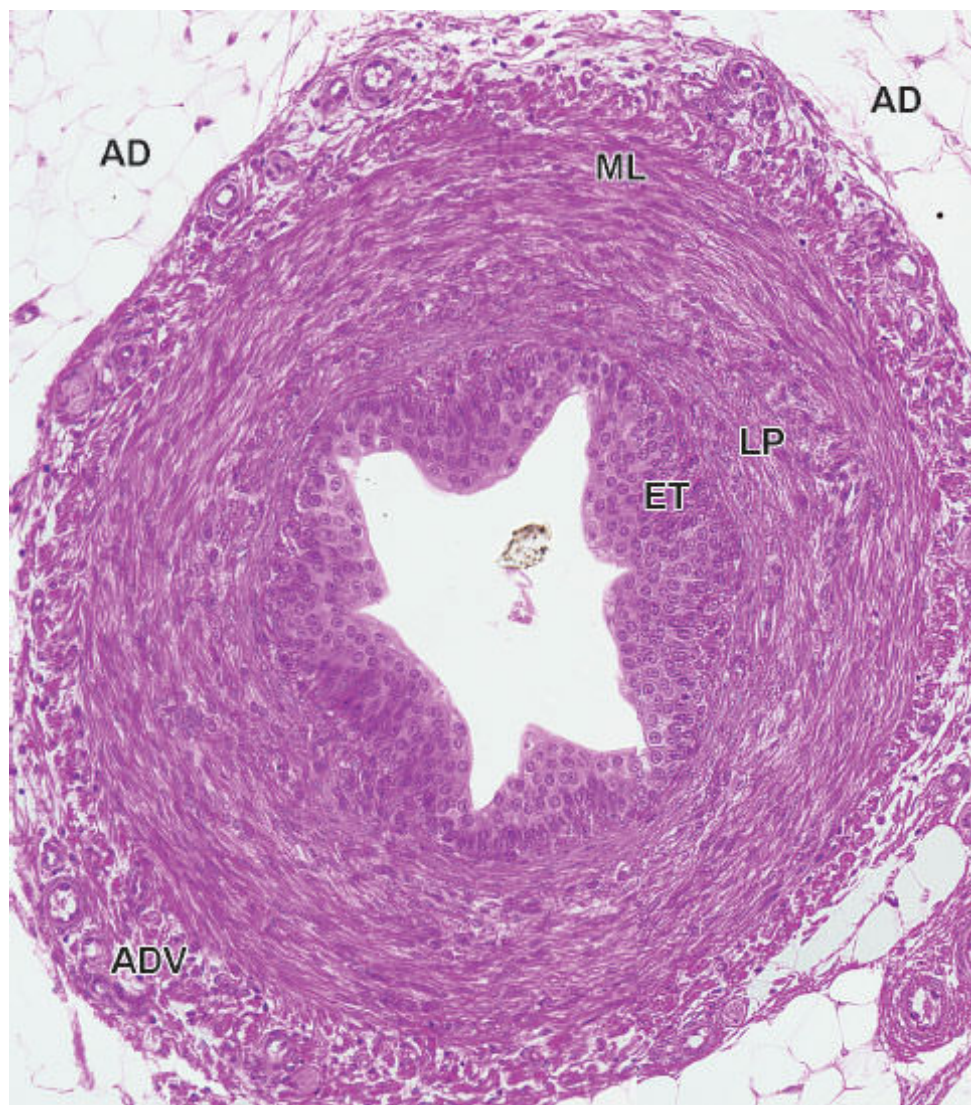



FIGURA 19.24 Corte transversal de ureter. Observe o epitélio de transição (ET), a lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado, o músculo liso (ML) e a camada externa (adventícia) de tecido conjuntivo (ADV) envolvida por tecido adiposo (AD). (HE. Pequeno aumento.)

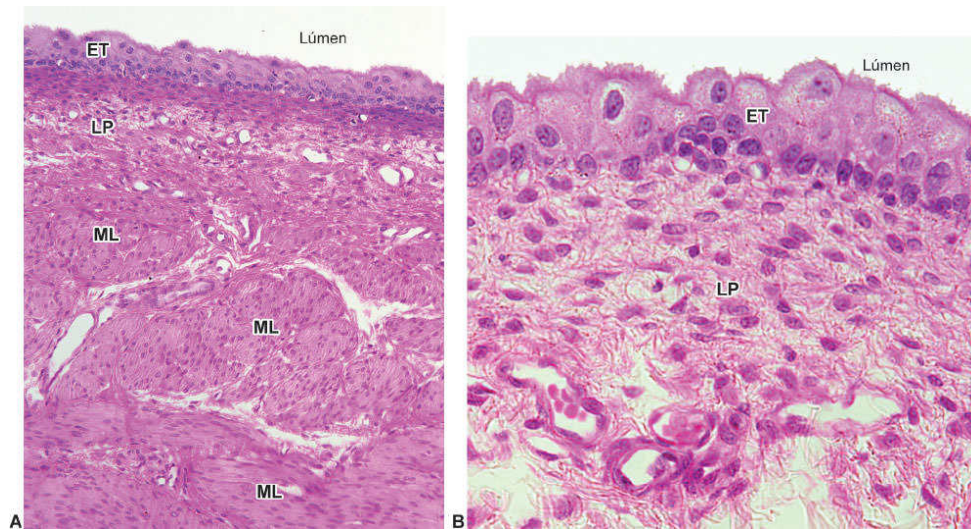



FIGURA 19.25 Corte transversal da parede de bexiga. **A.** Observe suas camadas: epitélio de transição (ET), lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo e feixes de músculo liso (ML). A adventícia ou a serosa não estão representadas. **B.** Detalhe do epitélio de transição (ET) com suas células superficiais em abóbada e a lâmina própria (LP) de tecido conjuntivo frouxo. (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

As vias urinárias são envolvidas externamente por uma membrana adventícia, exceto a parte superior da bexiga, que é coberta por um folheto peritoneal.

▶ Uretra

É um tubo que transporta a urina da bexiga para o exterior no ato da micção. No sexo masculino, a uretra dá passagem ao esperma durante a ejaculação; no sexo feminino, é um órgão exclusivamente do sistema urinário.

A uretra masculina é formada pelas porções: (1) prostática, (2) membranosa e (3) cavernosa ou peniana. A porção prostática (ver

Capítulo 21, *Sistema Genital Masculino*) situa-se muito próximo à bexiga e atravessa o interior da próstata. Os ductos que transportam a secreção da próstata abrem-se na uretra prostática. Na parte dorsal da uretra prostática há uma elevação que provoca saliência para o interior da uretra, o *verumontanum*, em cujo ápice abre-se um tubo em fundo cego, sem função conhecida: o utrículo prostático. Nos lados do *verumontanum* abrem-se os dois ductos ejaculadores, pelos quais passa o esperma. A uretra prostática é revestida por epitélio de transição.

A uretra membranosa tem apenas 1 cm de extensão e é revestida por epitélio pseudoestratificado colunar. Nessa parte da uretra existe um esfíncter de músculo estriado: o esfíncter externo da uretra.

A uretra cavernosa localiza-se no interior do corpo cavernoso da uretra (também denominado corpo esponjoso). Próximo à sua extremidade externa, o lúmen da uretra cavernosa dilata-se, formando a fossa navicular. O epitélio da uretra cavernosa é pseudoestratificado colunar, com áreas de epitélio estratificado pavimentoso.

As glândulas de Littré são do tipo mucoso e se encontram em toda a extensão da uretra, embora predominem na uretra peniana.

Algumas dessas glândulas têm suas porções secretoras diretamente ligadas ao epitélio de revestimento da uretra, enquanto outras contêm ductos excretores.

A uretra feminina é um tubo de 4 a 5 cm de comprimento, revestido por epitélio estratificado pavimentoso, com áreas de epitélio pseudoestratificado colunar. Próximo à sua abertura no exterior, a uretra feminina contém um esfíncter de músculo estriado, o esfíncter externo da uretra.

BIBLIOGRAFIA

Agarwal SK, Gupta A. Aquaporins: the renal water channels. Indian J Nephrol. 2008; 18(3):95-100.

Barger AC, Herd JA. The renal circulation. N Engl J Med. 1971; 284(9):482-90.

Bulger RE. The shape of rat kidney tubular cells. Am J Anat. 1965; 116:237-55.

Bulger RE, Dobyan DC. Recent advances in renal morphology. Annu Rev Physiol. 1982; 44:147-79.

Farquhar MG. The glomerular basement membrane: a selective macromolecular filter. In: Hay ED (Ed.). Cell biology of extracellular matrix. New York: Plenum Press; 1981.

Friis UG, Jensen BL, Hansen PB et al. Exocytosis and endocytosis in juxtaglomerular cells. Acta Physiol Scand. 2000; 168(1):95-9.

Ganong WF. Formation and excretion of urine. In: Review of medical physiology. 21. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Haas M. Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130(5):699-706.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Nielsen S, Frøkiaer J, Marples D et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev. 2002; 82(1):205-44.

Sato S, Ishizaki M, Shimizu A et al. Identification of an electron densification of the glomerular basement membrane in renal biopsy specimens. Med Electron Microsc. 2003; 36(2):106-11.

Questões múltipla escolha

1) **Fazem parte da estrutura do rim:**

a) Cápsula de tecido conjuntivo, zona cortical e zona medular

b) Néfron: corpúsculo renal, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal, túbulos e ductos coletores

c) Corpúsculo renal constituído por glomérulo envolvido por cápsula de Bowman com dois folhetos, polo vascular e polo urinário

d) No corpúsculo renal, membrana basal com duas camadas: lâmina rara interna e lâmina densa

e) Podócitos (células epiteliais simples), capilares fenestrados, células mesangiais (células contrácteis abaixo da lâmina basal)

2) Assinale a alternativa incorreta:

a) O túbulo contorcido proximal representa a continuação da cápsula de Bowman e apresenta lúmen amplo e circundado por capilares

b) As células do túbulo contorcido proximal apresentam microvilos, que aumentam a superfície de absorção, muitas mitocôndrias na região basal, e bombas de Na^+/K^+ ATPase na membrana basolateral

c) A alça de Henle apresenta segmentos estruturalmente iguais, porém, funcionalmente diferentes

d) Os túbulos contorcidos distais são distintos dos proximais devido à morfologia das células epiteliais

e) Os túbulos coletores representam a continuação dos túbulos contorcidos distais e são revestidos por células cúbicas e cilíndricas

3) Sobre o aparelho justaglomerular é correto dizer que:

a) As células justaglomerulares são células modificadas que têm função de secreção

b) As células justaglomerulares produzem renina, que age sobre o balanço de glicose entre o filtrado e o sangue

c) A associação entre as células justaglomerulares e os capilares forma o aparelho justaglomerular

d) A associação entre as células justaglomerulares e a mácula densa forma o aparelho justaglomerular

e) As células justaglomerulares secretam renina, que age sobre a conversão do angiotensinogênio em angiotensina

4) A partir das artérias interlobares o sangue circula no rim pelos seguintes vasos:

a) Artérias interlobulares (perpendiculares à cápsula renal) ramificam-se em capilares glomerulares, arteríolas eferentes (próximas à medula), vasos retos, veias estreladas, veias interlobulares, arciformes, interlobares

b) Artérias arciformes, interlobulares (perpendiculares à cápsula renal), arteríolas aferentes, capilares glomerulares, arteríolas eferentes (próximas à medula), vasos retos, veias estreladas, veias interlobulares, arciformes, interlobares

c) Artérias arciformes ramificam-se diretamente em capilares glomerulares, que desembocam em vasos retos, veias estreladas, veias interlobulares, arciformes, interlobares

d) Artérias interlobulares (perpendiculares à cápsula renal), arteríolas aferentes, capilares glomerulares, arteríolas eferentes (próximas à medula), vasos retos, veias estreladas, arciformes, interlobares

e) Artérias arciformes, interlobulares (perpendiculares à cápsula renal), arteríolas aferentes, capilares glomerulares, arteríolas

eferentes (próximas à medula), vasos retos,
veias interlobares

5) Associe as estruturas e as funções:

a) Bexiga, ureter, uretra masculina, uretra feminina

b) Mucosa formada por epitélio de transição e túnica muscular com duas camadas; atravessa a bexiga; ambas, masculina e feminina, apresentam a mesma estrutura

c) Mucosa formada por epitélio de transição e túnica muscular com duas camadas; atravessa a bexiga; formada por três porções; apresenta epitélio plano estratificado, com áreas pseudoestratificadas

d) Armazenamento da urina formada; condução; condução da urina, esperma e secreção prostática; condução da urina

e) Armazenamento da urina formada; condução de urina

20 GLÂNDULAS ENDÓCRINAS

HORMÔNIOS

Hormônios são moléculas que agem como sinalizadores químicos. São liberados por células especializadas chamadas endócrinas, porque secretam "para dentro", ao contrário das células de glândulas exócrinas, cuja secreção é levada por meio de ductos excretores a uma cavidade ou à superfície do corpo. Células

endócrinas comumente se unem formando glândulas endócrinas, nas quais se organizam geralmente sob forma de cordões celulares. Uma exceção notável é a glândula tireoide, cujas células são organizadas como pequenas esferas, chamadas folículos. Além das glândulas endócrinas, há muitas células endócrinas isoladas, como as células endócrinas encontradas no sistema digestório.

As células endócrinas estão sempre muito próximas de capilares sanguíneos, que recebem os hormônios secretados e os distribuem pelo organismo, diluídos no plasma. Muitos hormônios, portanto, agem distantes do seu local de secreção. Há, no entanto, células endócrinas que produzem hormônios que agem a uma distância curta, um tipo de controle chamado parácrino. Esses hormônios podem chegar ao seu local de ação por meio de curtos trechos de vasos sanguíneos. Um bom exemplo de controle parácrino é o da gastrina, liberada pelas células G localizadas principalmente na região do piloro no estômago. A gastrina alcança as glândulas fúndicas do estômago por vasos sanguíneos, estimulando a produção de ácido clorídrico.

Outro modo de controle é o justácrino, no qual uma molécula é liberada na matriz extracelular, difunde-se por essa matriz e atua em células situadas a uma distância muito curta de onde foi liberada. A inibição de secreção de insulina em ilhotas de Langerhans pela ação de somatostatina produzida por células da mesma ilhota é um exemplo de controle justácrino. No controle chamado de autócrino, as células podem produzir moléculas que agem nelas próprias ou em células do mesmo tipo. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) produzido por vários tipos celulares pode agir nas mesmas células que o produziram.

Os tecidos e órgãos nos quais os hormônios atuam são chamados tecidos-alvo ou órgãos-alvo. Esses reagem aos

hormônios porque as suas células têm receptores que reconhecem especificamente determinados hormônios e só a eles respondem. Por esse motivo, os hormônios podem circular no sangue sem influenciar indiscriminadamente todas as células do corpo. Outra vantagem da existência de receptores é a capacidade de resposta das células-alvo aos respectivos hormônios, mesmo se esses estiverem no sangue em concentrações muito pequenas, o que normalmente acontece. As próprias células endócrinas também podem ser células-alvo de outras glândulas endócrinas. Deste modo, o organismo pode controlar a secreção de hormônios por um mecanismo de retroalimentação (*feedback*) e manter níveis hormonais plasmáticos adequados dentro de limites muito precisos.

HIPÓFISE

A hipófise ou pituitária é um pequeno órgão que pesa cerca de 0,5 g no adulto e cujas dimensões são cerca de 10 × 13 × 6 mm. Localiza-se em uma cavidade do osso esfenoide – a *sella turcica* –, que é um importante ponto de referência radiológico. A hipófise se liga ao hipotálamo, situado na base do cérebro, por um pedículo que é a ligação entre a hipófise e o sistema nervoso central.

Ela tem origem embriológica dupla: nervosa e ectodérmica. A porção de origem nervosa se desenvolve pelo crescimento do assoalho do diencéfalo em direção caudal (Figura 20.1), e a porção ectodérmica da hipófise se desenvolve a partir de um trecho do ectoderma do teto da boca primitiva que cresce em direção cranial, formando a bolsa de Rathke. Uma constrição na base dessa bolsa acaba separando-a da cavidade bucal. Ao mesmo tempo, a parede anterior da bolsa de Rathke se espessa, diminuindo o tamanho da

cavidade da bolsa, que se torna reduzida a uma pequena fissura. A porção originada do diencéfalo mantém continuidade com o sistema nervoso, constituindo o pedículo da glândula.

Em razão de sua origem embriológica dupla, a hipófise consiste, na realidade, em duas glândulas: a neuro-hipófise e a adeno-hipófise, unidas anatomicamente e tendo funções diferentes, porém inter-relacionadas. A neuro-hipófise, a porção de origem nervosa, consta de uma porção volumosa – a *pars nervosa* –, e do seu pedículo de fixação – o infundíbulo –, que se continua com o hipotálamo (ver Figuras 20.1 e 20.2).

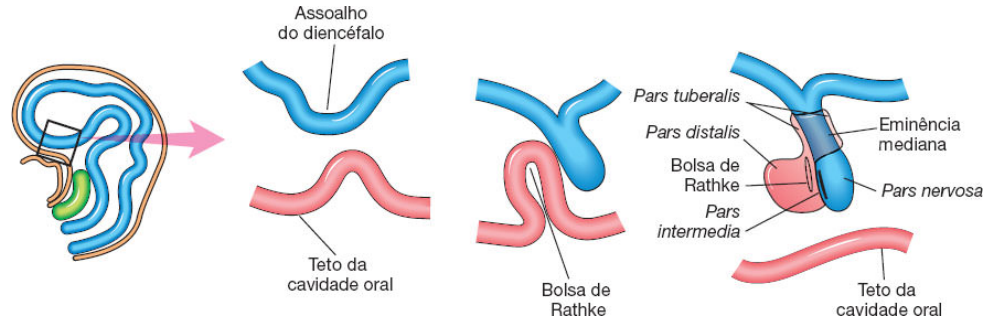



FIGURA 20.1 Desenvolvimento embrionário da adeno-hipófise e da neuro-hipófise a partir do ectoderma do teto da cavidade oral e do assoalho do diencéfalo.

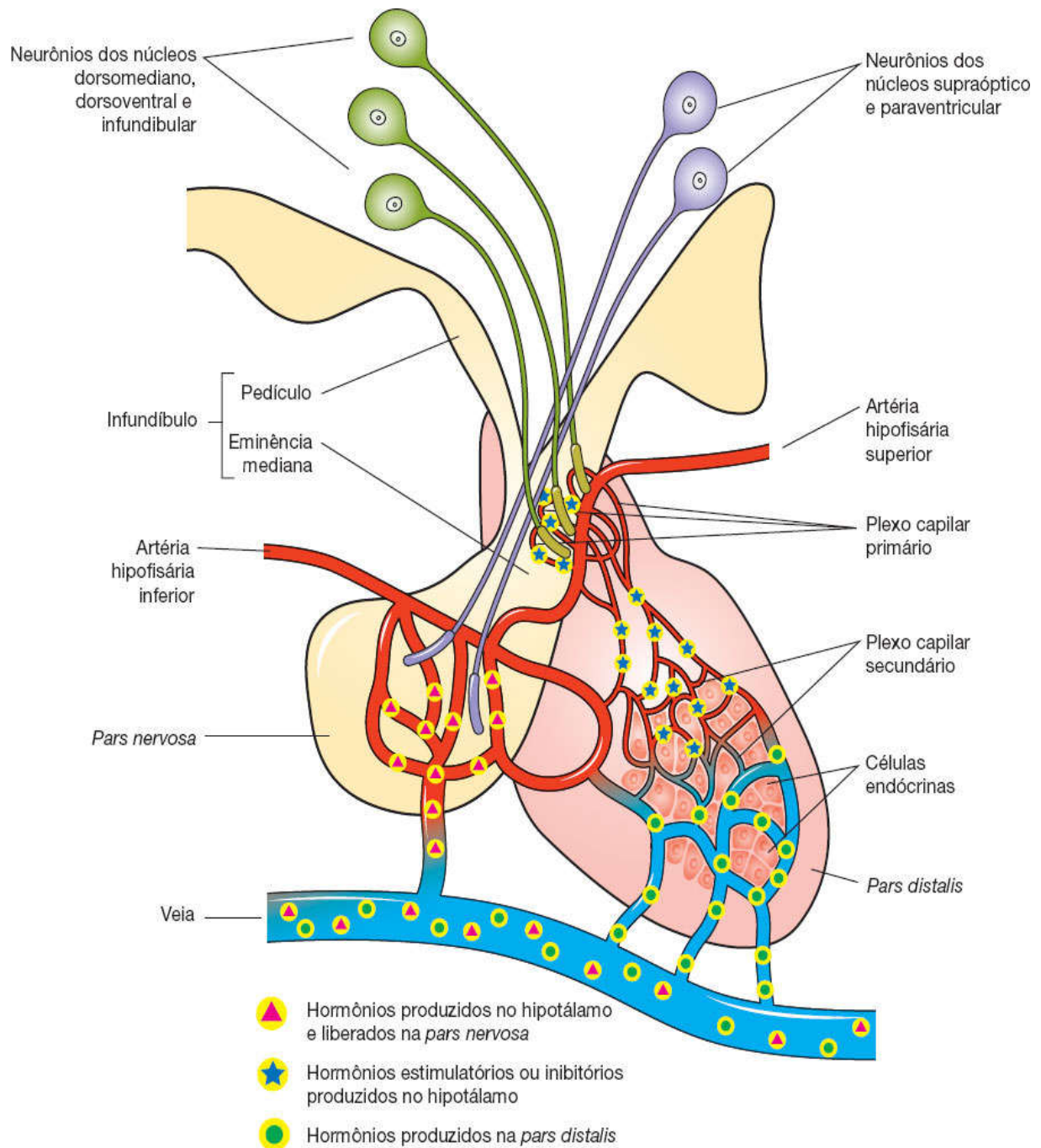



FIGURA 20.2 O sistema hipotálamo-hipofisário com sua vascularização e seus locais de produção, armazenamento e liberação de hormônios.

A porção originada do ectoderma – a adeno-hipófise – não tem conexão anatômica com o sistema nervoso. É subdividida em três porções (ver Figuras 20.1 e 20.2): a primeira e mais volumosa é a *pars distalis* ou lobo anterior (Figura 20.3); a segunda é a porção cranial que abraça o infundíbulo, denominada *pars tuberalis* (ver Figura 20.1); a terceira, denominada *pars intermedia*, é uma região rudimentar na espécie humana, intermediária entre a neuro-hipófise e a *pars distalis*, separada desta última pela fissura restante da cavidade da bolsa de Rathke (ver Figura 20.3). Ao conjunto de *pars nervosa* e *pars intermedia* também se dá o nome de lobo posterior da hipófise.

A glândula é revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo, contínua com a rede de fibras reticulares que suporta as células do órgão.

► Suprimento sanguíneo

A *pars distalis* é responsável pela secreção de hormônios que controlam outros órgãos endócrinos importantes. Para entender bem o controle da secreção de hormônios pela *pars distalis* é necessário conhecer o suprimento sanguíneo da hipófise como um todo. Ele é feito por dois grupos de artérias originadas das artérias carótidas internas: as artérias hipofisárias superiores, direita e esquerda, irrigam a eminência mediana e o infundíbulo; as artérias hipofisárias inferiores, direita e esquerda, irrigam principalmente a neuro-hipófise, mas enviam alguns ramos para o pedículo da hipófise.

No infundíbulo as artérias hipofisárias superiores formam um plexo capilar primário (ver Figura 20.2), cujas células endoteliais são fenestradas. Os capilares do plexo primário se reúnem para

formar vênulas e pequenos vasos que se encaminham para a *pars distalis*, onde se ramificam novamente, formando um extenso plexo capilar secundário (ver Figura 20.2).

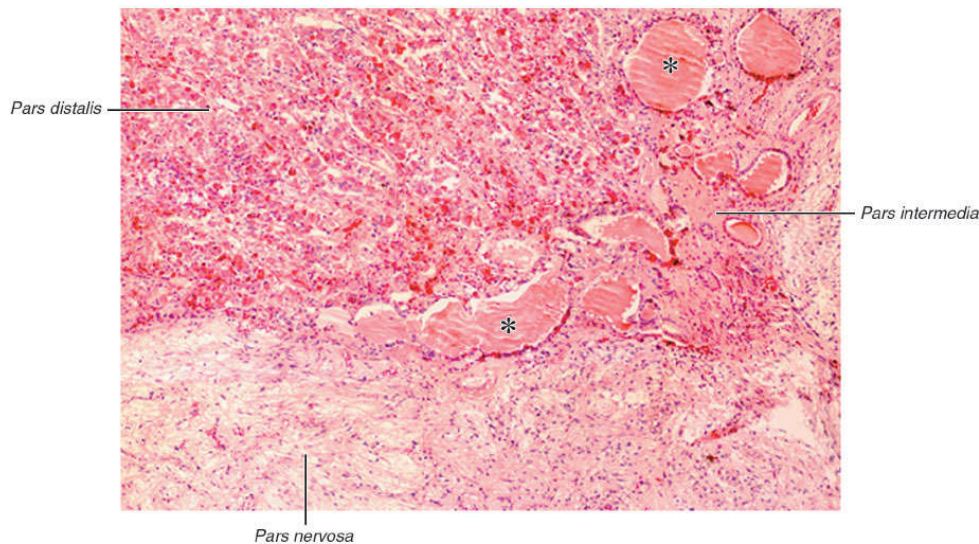



FIGURA 20.3 Corte de hipófise mostrando a *pars nervosa*, a *pars intermedia* e a *pars distalis*. Os *asteriscos* indicam alguns folículos da *pars intermedia*. (Fotomicrografia. Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

Há, portanto, dois sistemas venosos em cascata, o que caracteriza um sistema porta, denominado sistema porta-hipofisário. O suprimento sanguíneo da *pars distalis* é feito, portanto, de sangue vindo principalmente do infundíbulo através do sistema porta-hipofisário e em escala muito menor de alguns ramos das artérias hipofisárias inferiores.

Através desse sistema vascular, vários neuro-hormônios produzidos no hipotálamo são levados diretamente do infundíbulo à *pars distalis*, controlando a função de suas células. O sangue venoso desse sistema sai por diversas veias hipofisárias.

► Sistema hipotálamo-hipofisário

Em virtude de sua origem embriológica e de seu sistema porta-hipofisário, a hipófise mantém com o hipotálamo importantes relações anatômicas e funcionais. Por essa razão esse conjunto de estruturas é denominado sistema hipotálamo-hipofisário.

Há no sistema hipotálamo-hipofisário pelo menos três locais em que são produzidos diferentes grupos de hormônios:

- Peptídios produzidos por agregados de neurônios secretores situados no hipotálamo, nos núcleos supraópticos e paraventriculares. Os hormônios produzidos nos corpos celulares desses neurônios são transportados ao longo dos seus axônios e acumulados nas terminações destes axônios, situadas na *pars nervosa* da neuro-hipófise (ver Figura 20.2). Quando estimulados, esses neurônios liberam a secreção, que se difunde pelo meio extracelular e entra em capilares sanguíneos da neuro-hipófise. Esses capilares originam vênulas e veias que acabam distribuindo os hormônios pelo corpo
- Peptídios produzidos por neurônios secretores dos núcleos dorsomediano, dorsoventral e infundibular do hipotálamo. Esses hormônios são levados ao longo dos axônios até suas terminações na eminência mediana, onde são armazenados. Quando liberados, os hormônios entram nos capilares que formam o plexo capilar primário na eminência mediana e são transportados para a *pars distalis* por vasos que comunicam o plexo capilar primário com o plexo secundário (ver Figura 20.2). Esses hormônios controlam a secreção de hormônios da *pars distalis*

- Proteínas e glicoproteínas produzidas por células da *pars distalis*. Esses hormônios entram nos vasos que formam o segundo trecho do sistema porta-hipofisário, o plexo capilar secundário. Deste plexo são transportados por veias e distribuídos pela circulação sanguínea (ver Figura 20.2).

ADENO-HIPÓFISE

► *Pars distalis*

A *pars distalis* representa em torno de 75% da massa da hipófise. É formada por cordões e ilhas de células epiteliais cuboides ou poligonais produtoras de hormônios (ver Figuras 20.3 e 20.4). Os hormônios produzidos pelas células secretoras são armazenados em grânulos de secreção (Figuras 20.5 e 20.6).

Há na *pars distalis* um tipo de célula que se supõe não ser secretora. São as células foliculoestelares, que constituem cerca de 10% das células dessa região da adeno-hipófise. Elas têm muitos prolongamentos, os quais estabelecem contato com outras células do mesmo tipo por meio de junções intercelulares: desmossomos e junções comunicantes. A função dessas células, que estabelecem redes em torno das células secretoras, ainda não é totalmente conhecida.

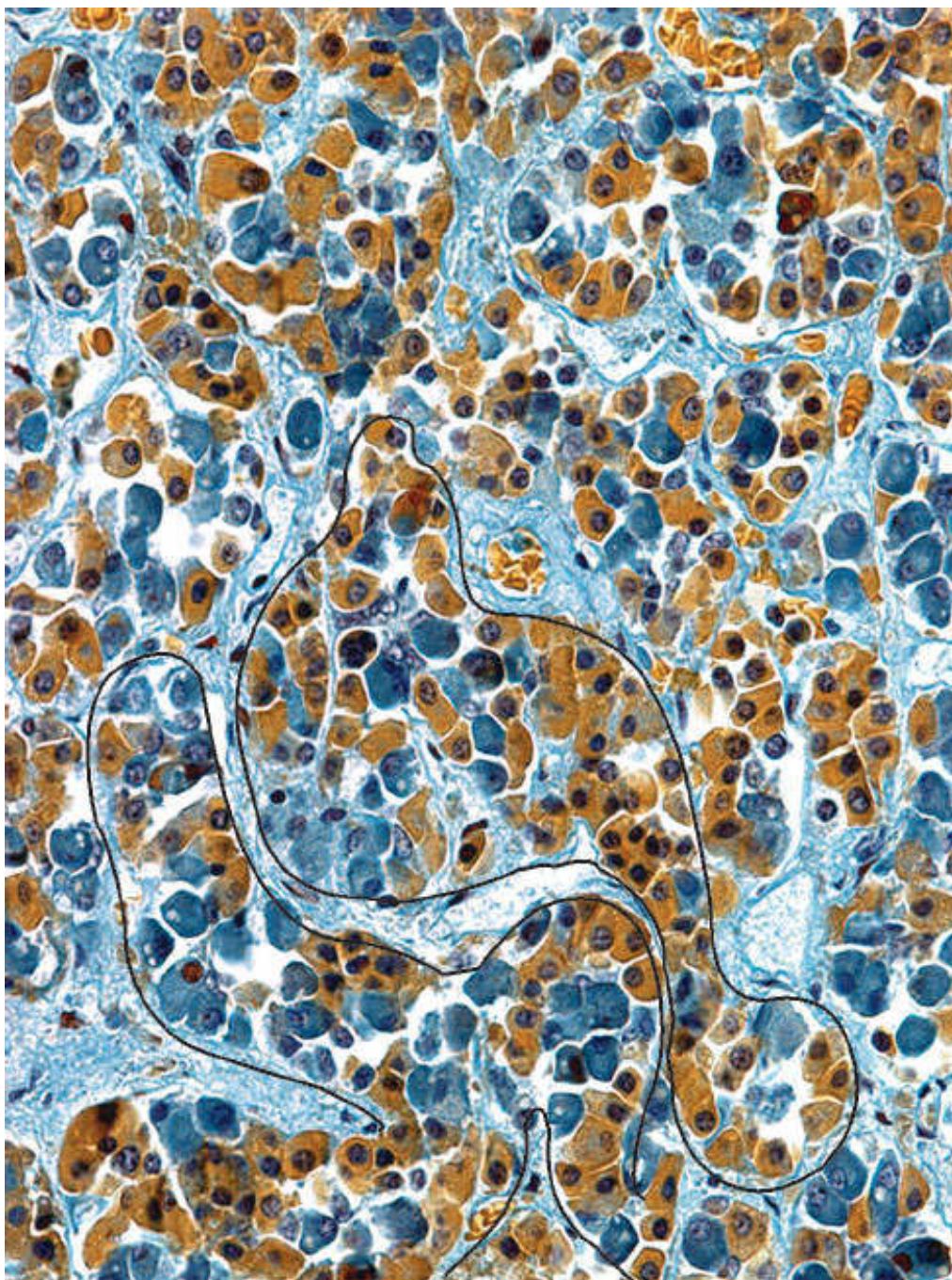



FIGURA 20.4 Na *pars distalis* as células endócrinas são organizadas em cordões ou ilhas. Dois desses cordões estão assinalados. As células acidófilas estão coradas em amarelo e as basófilas, em azul. (Fotomicrografia. Tricrômico de Mallory. Pequeno aumento.)

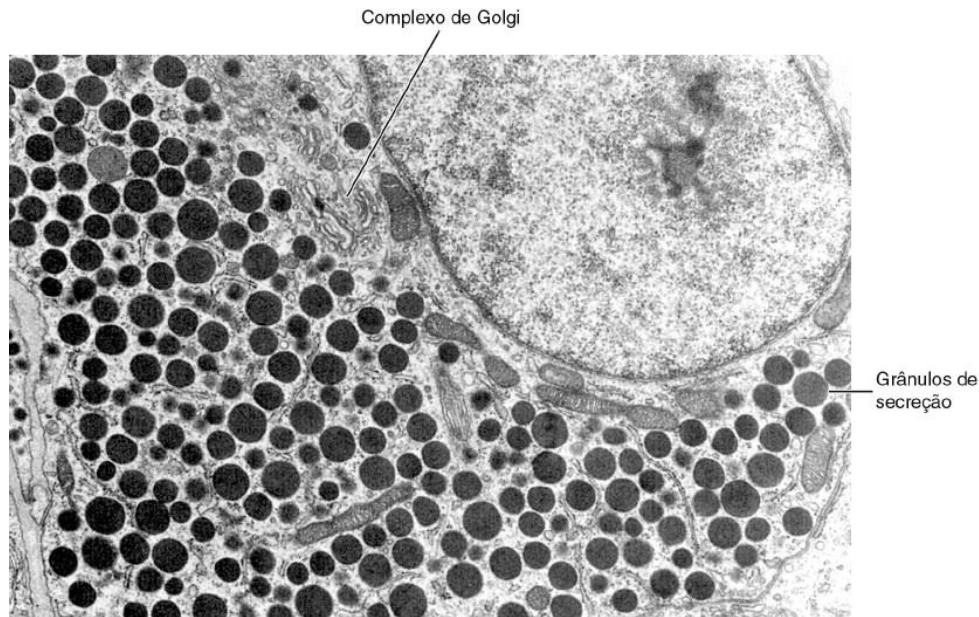



FIGURA 20.5 Célula somatotrófica da *pars distalis*. Observe os numerosos grânulos de secreção, longas mitocôndrias, cisternas de retículo endoplasmático granuloso e complexo de Golgi. (Eletromicrografia. Médio aumento.)

Entre os cordões e ilhas de células há muitos capilares sanguíneos (que pertencem ao plexo capilar secundário do sistema porta-hipofisário). Os poucos fibroblastos dessa região produzem fibras reticulares que sustentam os cordões de células.

Células secretoras da pars distalis

A *pars distalis* secreta vários hormônios, fatores de crescimento e citocinas. Pelo menos seis importantes hormônios são produzidos, porém só três tipos de células costumam ser reconhecidos por colorações rotineiras. Essas células são classificadas em cromófobas (pouco coradas) e cromófilas (contêm grânulos bem corados).

As células cromófilas são constituídas de dois subtipos, as acidófilas e as basófilas, de acordo com sua afinidade por corantes ácidos ou básicos (ver Figuras 20.4 e 20.6). As células cromófobas têm poucos grãos (ou nenhum) de secreção e são mais difíceis de serem reconhecidas que as células cromófilas. É possível que algumas das cromófobas sejam células cromófilas degranuladas ou que possam ser células-tronco da adeno-hipófise, pois se sabe que há renovação celular nessa glândula.

Embora muitos corantes tenham sido desenvolvidos em tentativas de indicar que hormônios são secretados por quais células, a imunocitoquímica e a hibridização *in situ* são atualmente as melhores técnicas utilizadas para reconhecer essas células. Por essas técnicas é possível distinguir cinco tipos principais de células secretoras, sendo que quatro tipos produzem um único hormônio cada, e um tipo (células gonadotrópicas) produz dois. A Tabela 20.1 resume as funções das células secretoras e as ações de seus hormônios.

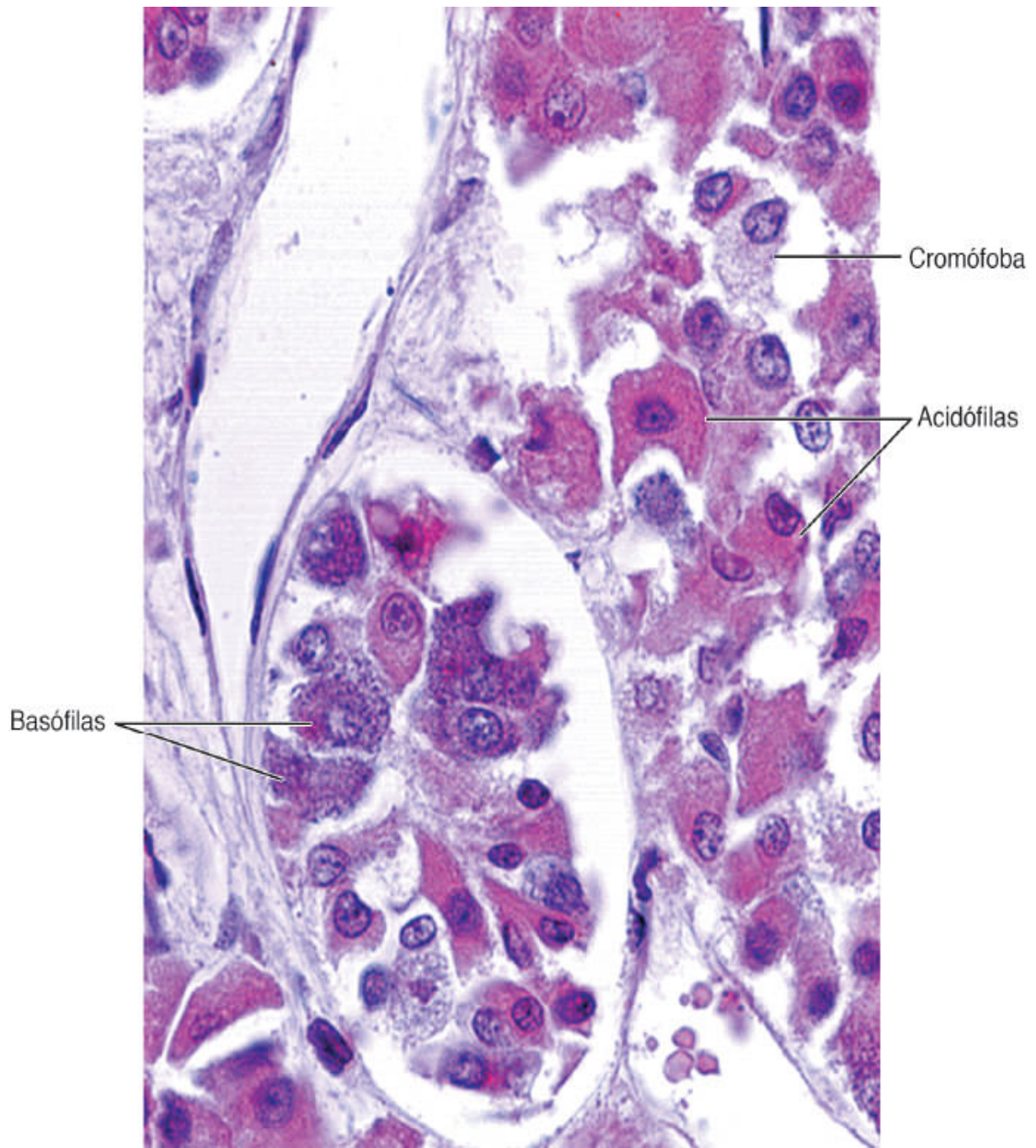



FIGURA 20.6 Alguns corantes permitem uma distinção melhor dos grãos de secreção das células cromófilas (acidófilas e basófilas) da *pars distalis*. Observe dois capilares sanguíneos: *em cima à esquerda* e *embaixo à direita*. (Fotomicrografia. Tricrômico de Gomori. Grande aumento.)

Controle funcional da pars distalis

O padrão de secreção de vários hormônios produzidos na *pars distalis* não é contínuo, porém pulsátil, por picos de secreção. Além disso, a secreção de vários deles obedece a um ritmo circadiano, isto é, varia nas diferentes horas do dia e da noite. O pico de secreção de ACTH, por exemplo, ocorre entre 6h e 8h, depois diminui até alcançar seu valor mínimo em torno da meia-noite.

Tabela 20.1

Células secretoras da *pars distalis* da hipófise e seus hormônios.

Célula	Proporção aproximada (%)	Hormônio produzido	Principais atividades fisiológicas
Somatotrópica	50	Hormônio do crescimento ou somatotropina (GH)	Promove o crescimento de ossos longos e age no metabolismo em muitos locais do organismo via somatomedinas (IGF-1) sintetizadas no fígado e em outros locais
Mamotrópica ou lactotrópica	15	Prolactina (PRL)	Atua no desenvolvimento da glândula mamária durante a gestação e estimula a secreção de leite
Gonadotrópica	10	Hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)	FSH promove crescimento de folículos ovarianos e secreção de estrógeno nas mulheres e estimula espermatogênese nos homens LH promove ovulação e secreção de progesterona nas mulheres e estímulo às células de Leydig e secreção de andrógenos nos homens

Tireotrópica	5	Hormônio estimulante da tireoide ou tireotropina (TSH)	Estimula síntese e secreção de hormônio tireoidiano
Corticotrópica	15	Produtos da clivagem da pró-opiomelanocortina (POMC): hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio melanotrópico (a-MSH)	ACTH estimula secreção de glicocorticoides no córtex adrenal; a-MSH estimula produção de melanina

As atividades das células da *pars distalis* são controladas por vários mecanismos. Um deles é representado por hormônios peptídicos produzidos pelos agregados de células neurossecretoras dos núcleos dorsomediano, dorsoventral e infundibular do hipotálamo (Tabela 20.2). Esses hormônios são armazenados nos terminais axônicos situados na eminência mediana e, após sua liberação, são transportados à *pars distalis* pelo plexo capilar, também situado na eminência mediana (ver Figura 20.2). A maioria desses hormônios, chamados hormônios hipofisiotrópicos ou hormônios liberadores hipotalâmicos (*hypothalamic releasing hormones*), são estimuladores da secreção por células da *pars distalis*, e dois deles inibem a liberação de hormônios na *pars distalis* (ver Tabela 20.2).

O hipotálamo ocupa uma posição muito estratégica no corpo, pois recebe inervação de várias partes do encéfalo e (entre outras funções) controla a hipófise e, consequentemente, um número muito grande de atividades do organismo. Dessa maneira, muitos estímulos externos, assim como também estímulos formados no cérebro, podem afetar a função da hipófise e, por conseguinte, a função de muitos tecidos e órgãos (Figura 20.7).

Um segundo mecanismo de controle é representado pelos hormônios produzidos por várias glândulas endócrinas, os quais agem sobre a liberação de peptídios da eminência mediana e sobre a função das próprias células da *pars distalis*. Dessa maneira, os níveis plasmáticos de hormônios de várias glândulas endócrinas controlam por retroalimentação negativa a sua própria secreção. Utilizando a tireoide como exemplo, a Figura 20.8 ilustra os mecanismos de controle, mostrando a cadeia complexa de eventos que controla a liberação de hormônios da tireoide.

Um terceiro tipo de controle sobre a hipófise pode ser exemplificado por moléculas como a inibina e a activina, que são peptídios da família do *transforming growth factor* b (TGF-b) produzidos nas gônadas e que controlam a secreção de FSH. Todos esses mecanismos possibilitam um controle apurado da secreção pela *pars distalis*.

Tabela 20.2

Hormônios produzidos no hipotálamo.*

Hormônio	Função
Liberados na eminência mediana	
Hormônio liberador de tireotropina (TRH)	Estimula a liberação de tireotropina e de prolactina
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Estimula a liberação de hormônios foliculoestimulante e luteinizante
Somatostatina (SST)	Inibe a liberação de hormônio do crescimento
Hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH)	Estimula a liberação de hormônio do crescimento
Dopamina ou hormônio inibidor de prolactina	Inibe a liberação de prolactina
Hormônio liberador de corticotropina	Estimula a liberação de lipotropina B e

(CRH)	corticotropina
Liberados na *pars nervosa*	
Vasopressina ou hormônio antidiurético (ADH)	Aumenta a permeabilidade de túbulos coletores do rim à água e promove contração de musculatura lisa de vasos sanguíneos
Ocitocina	Promove a contração da musculatura lisa do útero e das células mioepiteliais da glândula mamária

*Os hormônios liberados na eminência mediana são recolhidos por capilares sanguíneos e transportados para a *pars distalis*, onde influenciam suas células. Os hormônios liberados na *pars nervosa* são recolhidos por capilares sanguíneos e distribuídos pela circulação geral.

Pars tuberalis

A *pars tuberalis* é uma região em forma de funil que cerca o infundíbulo da neuro-hipófise (ver Figura 20.1). É uma região importante em animais que mudam seus hábitos em função da estação do ano (p. ex., animais que hibernam) por meio do controle da produção de prolactina.

Pars intermedia

A *pars intermedia*, que se localiza na porção dorsal da antiga bolsa de Rathke (ver Figuras 20.1 e 20.3), em humanos adultos é uma região rudimentar composta de cordões e folículos de células fracamente basófilas que contêm pequenos grânulos de secreção. Em peixes e anfíbios, contém células melanotrópicas que produzem várias substâncias, entre as quais o hormônio estimulante de melanócitos, que regula a produção de melanina.

NEURO-HIPÓFISE

A neuro-hipófise consiste na *pars nervosa* e no infundíbulo. A *pars nervosa*, diferentemente da adeno-hipófise, não contém células secretoras. Apresenta um tipo específico de célula glial muito ramificada, chamada pituícito (Figura 20.9). O componente mais importante da *pars nervosa* é formado por cerca de 100 mil axônios não mielinizados de neurônios secretores cujos corpos celulares estão situados nos núcleos supraópticos e paraventriculares (ver Figura 20.2).

Os neurônios secretores têm todas as características de neurônios típicos, inclusive a habilidade de liberar um potencial de ação, mas têm corpos de Nissl muito desenvolvidos relacionados com a produção de neurossecreção.

A neurossecreção (que pode ser observada por colorações especiais, como a hematoxilina crômica de Gomori) é transportada ao longo dos axônios e se acumula nas suas extremidades, situadas na *pars nervosa*. Seus depósitos formam estruturas conhecidas como corpos de Herring, visíveis ao microscópio de luz (ver Figura 20.9). Quando os grânulos são liberados, a secreção entra nos capilares sanguíneos fenestrados que existem em grande quantidade na *pars nervosa*, e os hormônios são distribuídos pela circulação geral.

Essa neurossecreção armazenada na *pars nervosa* consiste em dois hormônios, ambos peptídios cíclicos compostos de nove aminoácidos. A composição de aminoácidos desses dois hormônios é ligeiramente diferente, resultando em funções muito diferentes. Cada um desses hormônios – a ocitocina e a vasopressina-arginina, também chamada hormônio antidiurético (ADH) – é unido a uma proteína chamada neurofisina. O complexo hormônio-

neurofisina é sintetizado como um único longo peptídio, e por proteólise há a liberação do hormônio de sua proteína de ligação.

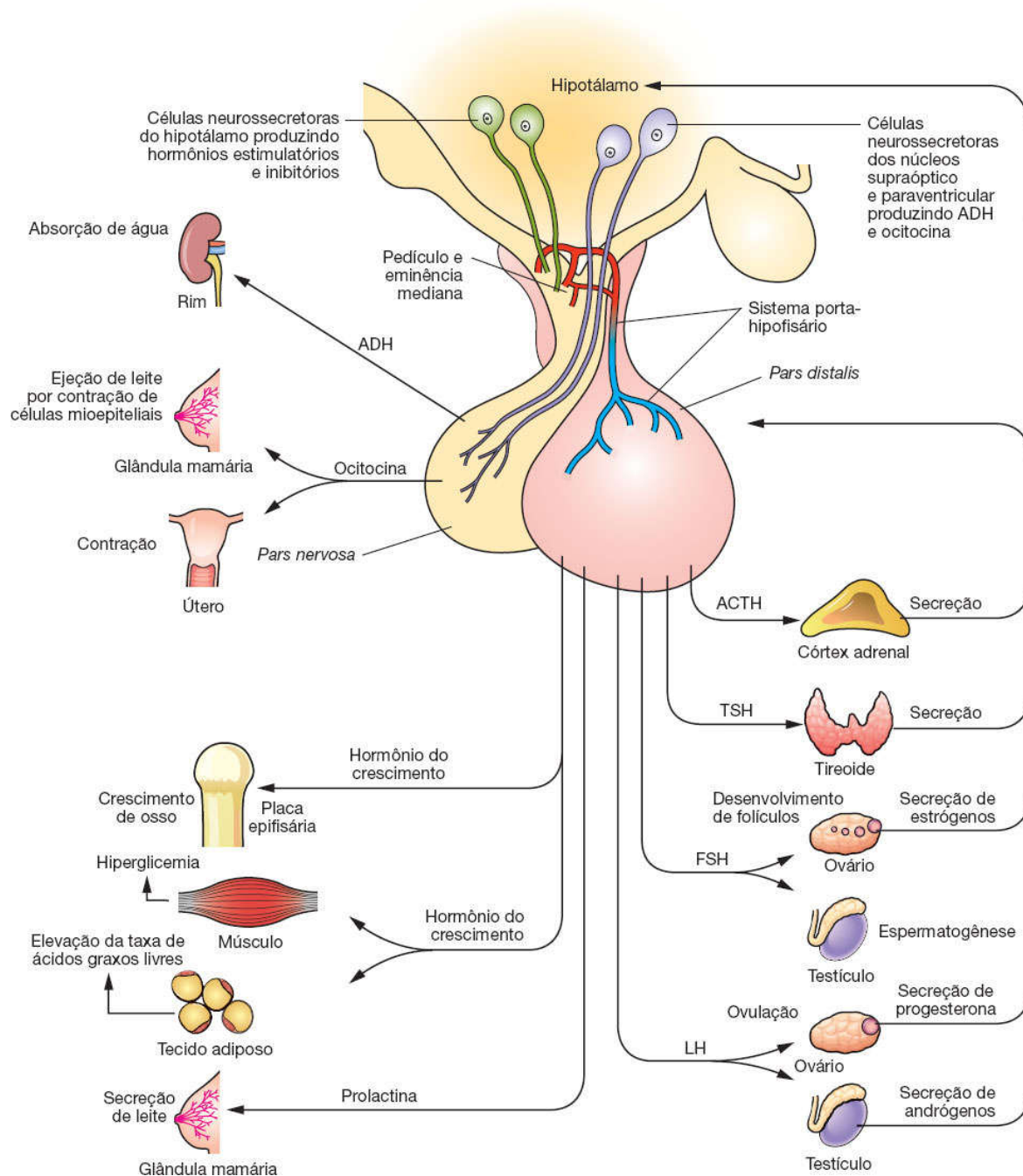



FIGURA 20.7 Efeitos dos vários hormônios da hipófise em órgãos-alvo e alguns mecanismos de retroalimentação que controlam a sua secreção. Para abreviações, ver Tabelas 20.1 e 20.2.

Embora haja alguma sobreposição, as fibras de núcleos supraópticos estão relacionadas principalmente com a secreção de vasopressina, enquanto a maioria das fibras dos núcleos paraventriculares está envolvida com a secreção de ocitocina.

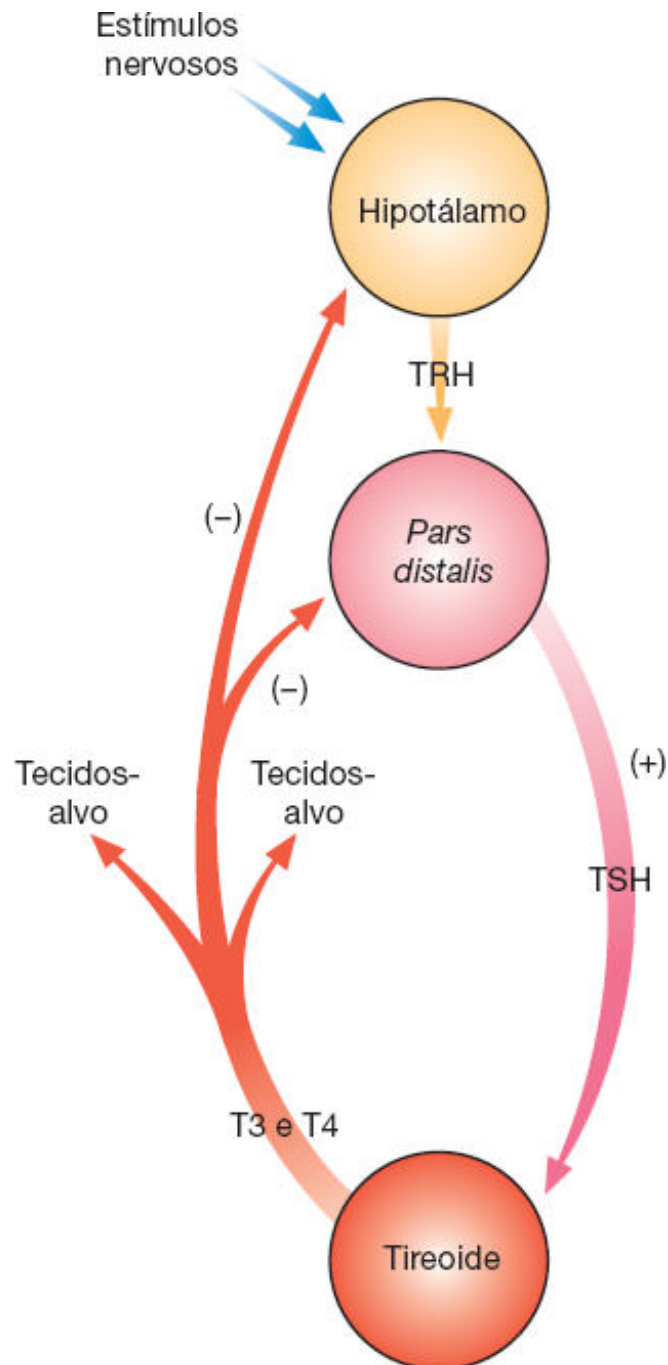



FIGURA 20.8 Relação entre o hipotálamo, a hipófise e a tireoide. O hormônio liberador de tireotropina (TRH) promove a secreção de tireotropina (TSH), que estimula a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos T3 e T4. Esses hormônios agem sobre tecidos e órgão s-alvo e, além disso, inibem a secreção de TRH e de TSH.

▶ Ações dos hormônios da neuro-hipófise

A vasopressina, ou hormônio antidiurético, é secretada quando a pressão osmótica do sangue aumenta. O estímulo de osmorreceptores situados no hipotálamo anterior promove a secreção em neurônios do núcleo supraóptico. Seu efeito principal é aumentar a permeabilidade dos túbulos coletores do rim à água. Como consequência, mais água sai do lúmen desses túbulos em direção ao tecido conjuntivo que os envolve, onde é coletada por vasos sanguíneos. Assim, a vasopressina ajuda a regular o equilíbrio osmótico do ambiente interno.

Em doses altas, a vasopressina promove a contração do músculo liso de vasos sanguíneos (principalmente de artérias pequenas e arteríolas), elevando a pressão sanguínea. Em contrapartida, não se sabe se a quantidade de vasopressina endógena, que circula normalmente no plasma, é suficiente para ter qualquer efeito apreciável na pressão sanguínea.

A ocitocina estimula a contração do músculo liso da parede uterina durante o coito e durante o parto, assim como das células mioepiteliais que cercam os alvéolos e ductos das glândulas mamárias. A secreção de ocitocina é estimulada por distensão da vagina, distensão da cérvice uterina e pela amamentação, por meio

de tratos nervosos que agem sobre o hipotálamo. O reflexo neuro-hormonal estimulado pela sucção dos mamilos é chamado reflexo de ejeção do leite (ver Figura 20.7).

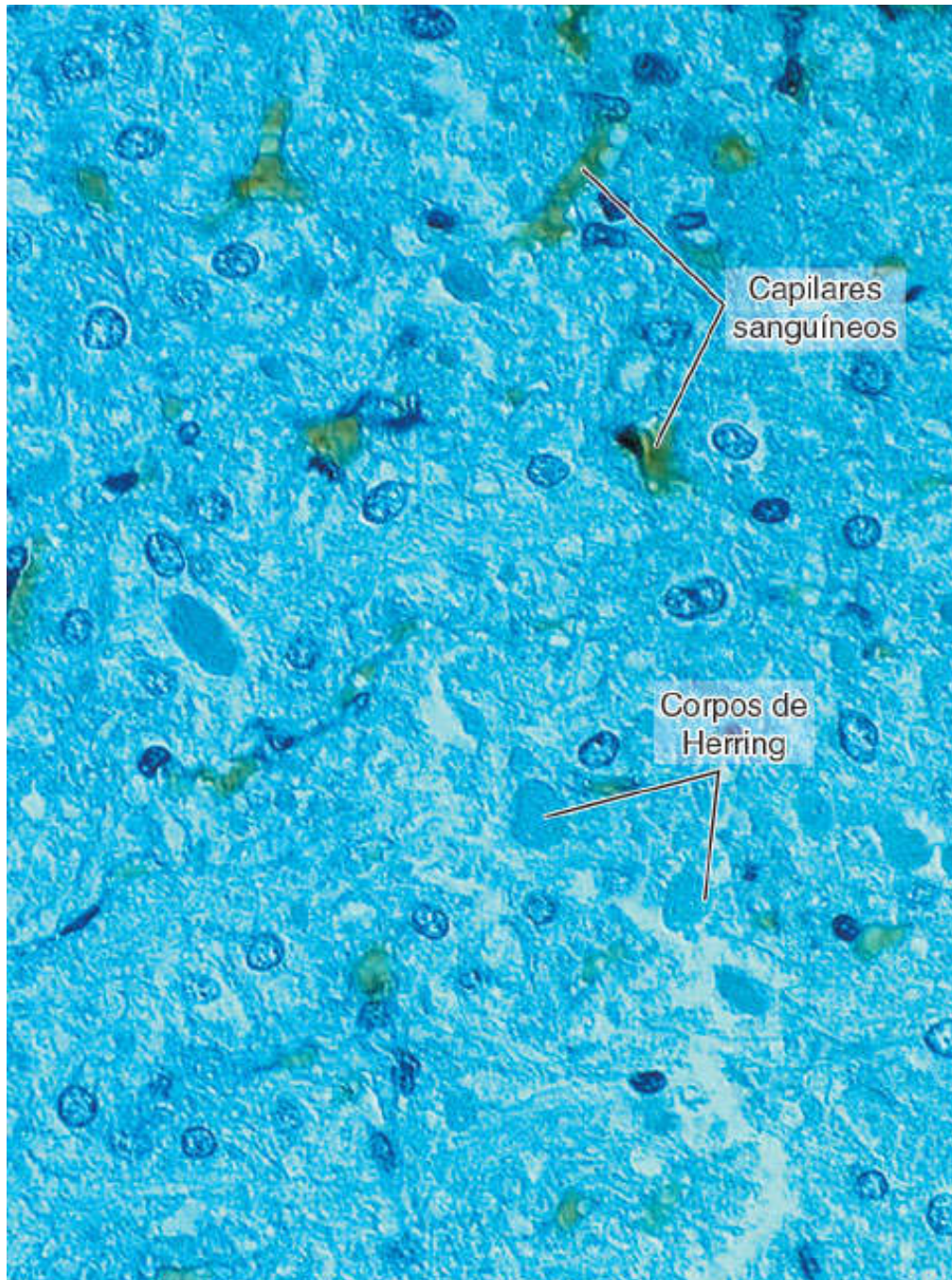



FIGURA 20.9 *Pars nervosa* da hipófise. A maior parte da imagem é constituída de axônios. Podem ser vistos alguns corpos de Herring, que são terminais de

axônios onde se acumula secreção. Os núcleos são, em sua maioria, de pituícitos. Observam-se algumas hemácias (*em verde*) dentro de capilares sanguíneos. (Fotomicrografia. Tricômico de Mallory. Grande aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Lesões do hipotálamo que destroem as células produtoras de ADH causam a doença diabetes insípido, caracterizada pela perda da capacidade renal de concentrar urina. Como resultado, um paciente pode eliminar até 20 litros de urina por dia e beber grandes quantidades de líquidos. Essa doença não tem nenhuma relação com o diabetes caracterizado pelo aumento da taxa de glicose no plasma.

Os tumores da hipófise são, em sua grande maioria, benignos, e aproximadamente dois terços produzem hormônios, o que resulta em sintomas clínicos. Os tumores podem produzir hormônio do crescimento, prolactina, adrenocorticotropina e, menos frequentemente, hormônio tireotrófico.

Quando há produção excessiva de hormônio do crescimento na infância ou na adolescência, origina-se o gigantismo, caracterizado pela grande estatura do indivíduo acometido. Quando a produção excessiva ocorre no adulto, há crescimento das extremidades (pés, mãos, mandíbula, nariz), pois as cartilagens epifisárias não existem mais. Essa condição é denominada acromegalia. A secreção deficiente de hormônio do crescimento na infância produz o nanismo hipofisário, que é uma situação em que o indivíduo apresenta baixa estatura, principalmente devido ao pequeno crescimento dos ossos

longos. Essa situação pode ser corrigida pela administração de hormônio do crescimento.

O diagnóstico clínico dos tumores da adeno-hipófise pode ser confirmado por meio de métodos imunocitoquímicos, após a remoção cirúrgica do tumor.

ADRENAIS

As adrenais são duas glândulas achatadas com forma de meia-lua, cada uma situada sobre o polo superior de cada rim (Figura 20.10). Em humanos podem também ser chamadas suprarrenais, porque se situam sobre os rins. O tamanho das adrenais varia com a idade e as condições fisiológicas do indivíduo, e as duas glândulas de um adulto pesam cerca de 10 g.

Cortando-se o órgão a fresco, nota-se que ele é encapsulado e dividido nitidamente em duas camadas concêntricas: uma periférica espessa, de cor amarelada, denominada camada cortical ou córtex adrenal, e outra central menos volumosa, acinzentada, a camada medular ou medula adrenal.

Essas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos, de origens embriológicas diferentes, apenas unidos anatomicamente. O córtex tem origem no epitélio celomático, sendo, portanto, mesodérmico, enquanto a medula se origina de células da crista neural, isto é, tem origem neuroectodérmica.

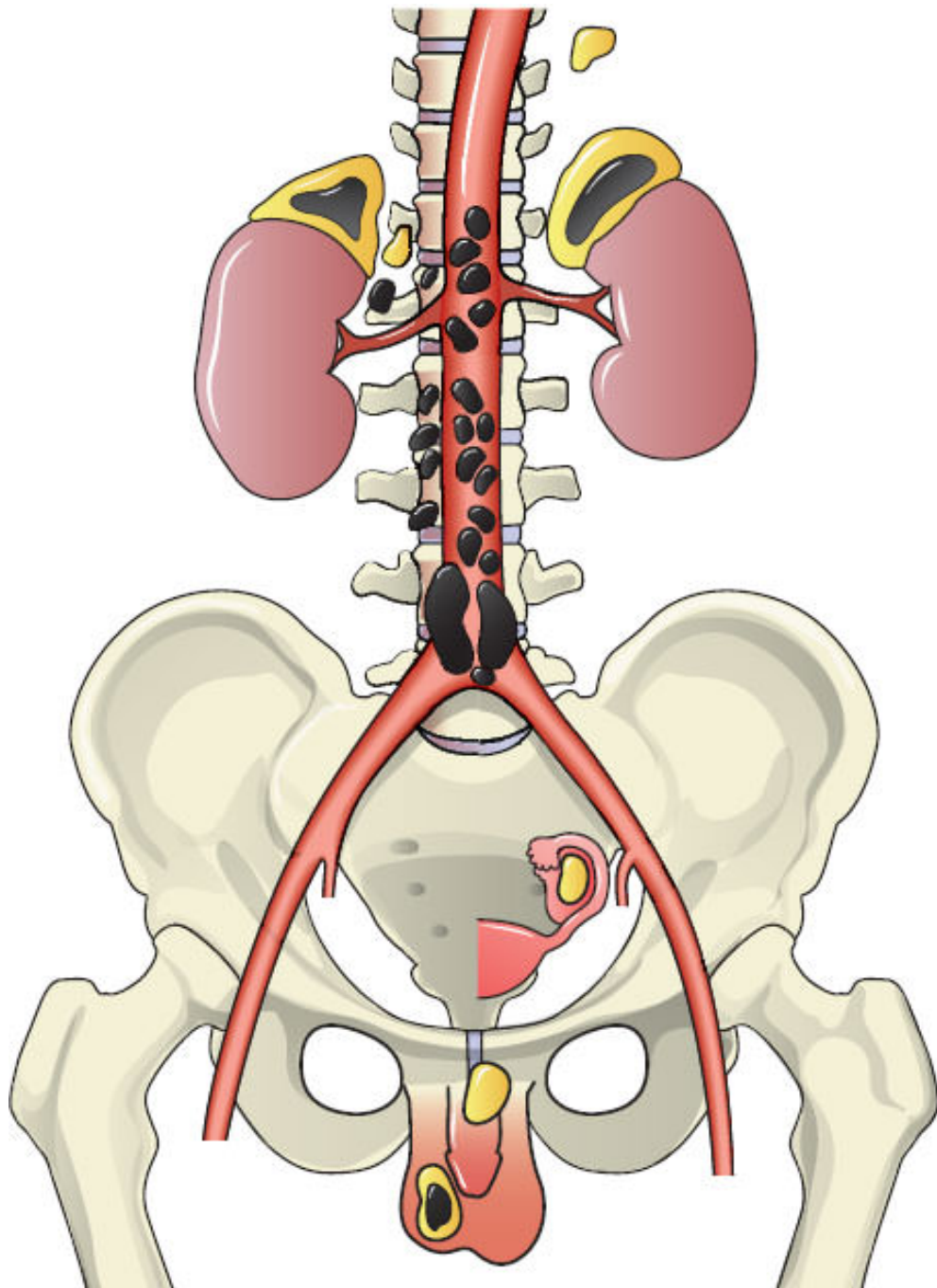



FIGURA 20.10 Glândulas adrenais humanas na parte superior de cada rim. O córtex é mostrado *em amarelo* e a medular, *em preto*. Também são mostrados locais fora das adrenais onde, às vezes, por defeitos embriológicos, são achadas porções de córtex e medular. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Williams, 1968.)

As duas camadas apresentam funções e morfologia diferentes, embora seu aspecto histológico geral seja típico de uma glândula endócrina formada de células dispostas em cordões cercados por capilares sanguíneos.

Uma cápsula de tecido conjuntivo denso recobre a glândula e envia delgados septos ao interior da adrenal. O estroma consiste basicamente em uma rede rica de fibras reticulares, as quais sustentam as células secretoras.

► Circulação sanguínea

As glândulas adrenais recebem várias artérias que entram por vários pontos ao seu redor. Os ramos dessas artérias formam um plexo subcapsular do qual se originam três grupos de vasos arteriais: (1) artérias da cápsula; (2) artérias do córtex, que se ramificam repetidamente entre as células da camada cortical e que acabam formando capilares sanguíneos que deságuam em vasos capilares da camada medular; e (3) artérias da medula, que atravessam o córtex e se ramificam, formando uma extensa rede de capilares na medula (Figura 20.11).

Há, portanto, um suprimento duplo de sangue para a medula, tanto arterial (diretamente pelas artérias medulares) como venoso (pelos capilares derivados das artérias do córtex). O endotélio capilar é fenestrado e muito delgado, havendo uma lâmina basal contínua abaixo do endotélio. Os capilares da medula, juntamente com vasos capilares que proveem o córtex, formam as veias medulares que se unem para constituir as veias adrenais ou suprarrenais (ver Figura 20.11). Essas veias em geral deságuam na veia cava inferior do lado direito ou na veia renal do lado esquerdo.

Córtex adrenal

As células do córtex adrenal têm a ultraestrutura típica de células secretoras de esteroides em que a organela predominante é o retículo endoplasmático liso (Figura 20.12; ver também Capítulo 4, *Tecido Epitelial*). As células do córtex não armazenam os seus produtos de secreção em grânulos, pois a maior parte de seus hormônios esteroides é sintetizada após estímulo e secretada logo em seguida. Os esteroides, sendo moléculas de baixo peso molecular e solúveis em lipídios, podem difundir-se pela membrana celular e não são excretados por exocitose.

Em virtude de diferenças na disposição e na aparência de suas células, o córtex adrenal pode ser subdividido em três camadas concêntricas cujos limites nem sempre são perfeitamente definidos em humanos: a zona glomerulosa, a zona fasciculada e a zona reticulada (Figuras 20.13 e 20.14). Essas camadas ocupam, respectivamente, em torno de 15%, 65% e 7% do volume total das glândulas adrenais.

A zona glomerulosa se situa imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo e é composta de células piramidais ou colunares, organizadas em cordões que têm forma de arcos envolvidos por capilares sanguíneos (ver Figura 20.14 A).

A região seguinte é chamada zona fasciculada por causa do arranjo das células em cordões de uma ou duas células de espessura, retos e regulares, semelhantes a feixes, entremeados por capilares e dispostos perpendicularmente à superfície do órgão (ver Figura 20.14 B). As células da zona fasciculada são poliédricas, contêm um grande número de gotículas de lipídios no citoplasma e aparecem vacuoladas em preparações histológicas rotineiras devido à dissolução de lipídios durante a preparação do

tecido. Por causa dessa vacuolização, essas células são também chamadas espongiócitos.

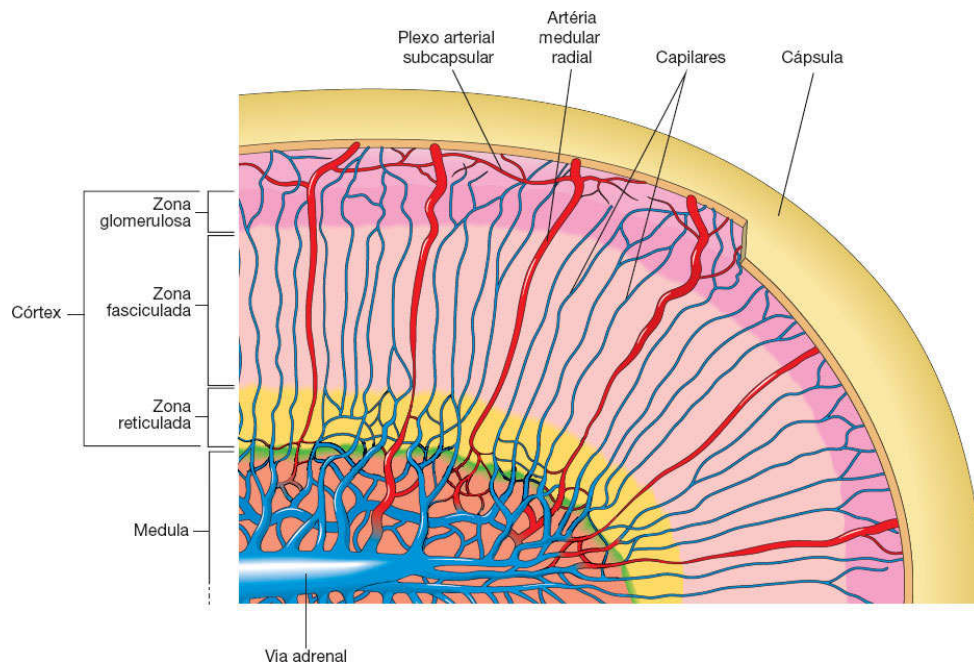



FIGURA 20.11 Estrutura geral e circulação de sangue na glândula adrenal.

A zona reticulada (ver Figura 20.14 C), a região mais interna do córtex situada entre a zona fasciculada e a medula, contém células dispostas em cordões irregulares que formam uma rede anastomosada. Essas células são menores que as das outras duas camadas e contêm menos gotas de lipídios que as da zona fasciculada. Grânulos de pigmento de lipofuscina são grandes e bastante numerosos nessas células em adultos.

► Hormônios do córtex e suas ações

Os hormônios secretados pelo córtex, em sua maioria, são esteroides, hormônios lipídicos formados pelas células a partir do colesterol. A síntese de colesterol é feita principalmente a partir de acetilcoenzima A e ocorre no retículo endoplasmático liso em vários locais do corpo, especialmente no fígado.

A maior parte do colesterol utilizado pelas células do córtex adrenal é originada do plasma e convertida em uma molécula mais complexa, a pregnenolona. As enzimas associadas à síntese de progesterona e de desoxicorticosterona a partir de pregnenolona estão no retículo endoplasmático liso; as enzimas que, por sua vez, convertem desoxicorticosterona em aldosterona situam-se nas mitocôndrias – um claro exemplo de colaboração entre duas organelas celulares.

Os esteroides secretados pelo córtex podem ser divididos em três grupos, de acordo com suas ações fisiológicas principais: glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos (ver Figura 20.14). A zona glomerulosa secreta o principal mineralocorticoide, a aldosterona, importante hormônio que contribui para manter o equilíbrio de sódio e potássio e de água no organismo, e consequentemente dos níveis de pressão arterial. A aldosterona age principalmente nos túbulos contorcidos distais dos rins e também na mucosa gástrica, nas glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a absorção de sódio pelas células desses locais.

Os glicocorticoides, dentre os quais um dos mais importantes é o cortisol, são secretados principalmente pelas células da zona fasciculada e em menor grau por células da zona reticulada (ver Figura 20.14). Os glicocorticoides regulam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, exercendo, portanto, ações no organismo inteiro. Os glicocorticoides também suprimem a resposta imune. O sistema de defesa do organismo e o córtex adrenal estão,

portanto, associados, porque o cortisol tem propriedades anti-inflamatórias por inibição de atividade dos leucócitos, por supressão de citocinas e também por ação imunossupressora. Alguns glicocorticoides também apresentam atividade mineralocorticoide, porém de maneira mais fraca que a aldosterona.

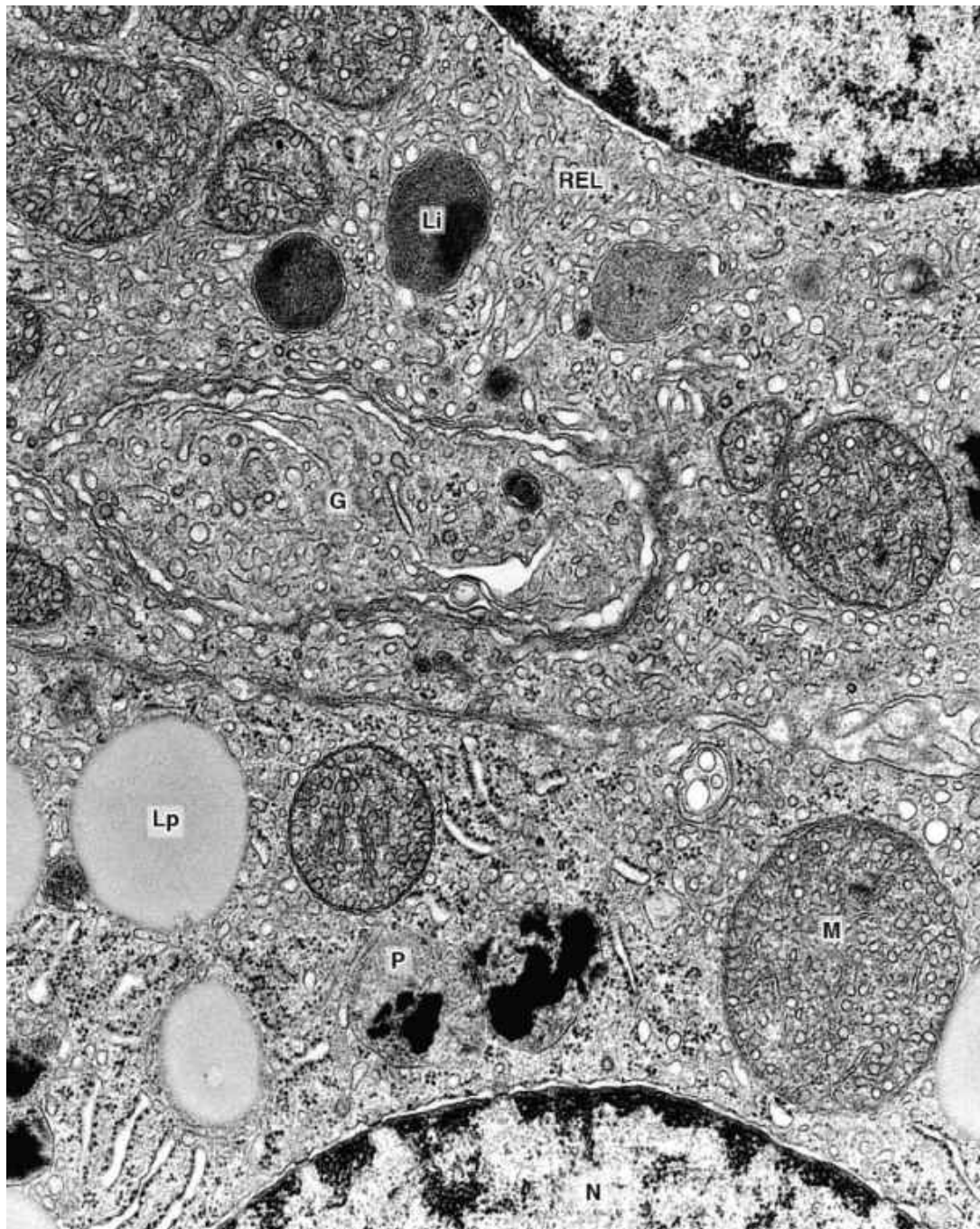



FIGURA 20.12 Partes de duas células secretoras de esteroides da zona fasciculada do córtex adrenal humano. Lp: gotícula de lipídios; M: mitocôndria com características cristas tubulares; REL: retículo endoplasmático liso; N: núcleo; G: complexo de Golgi; Li: lisossomo; P: grânulo de pigmento. (Eletromicrografia. Grande aumento.)

A zona reticulada produz andrógenos (principalmente deidroepiandrosterona) e, em menor grau, mineralocorticoides (ver Figura 20.14).

► Controle de secreção dos hormônios do córtex

O controle inicial da secreção pelo córtex adrenal ocorre pela liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) na eminência mediana da hipófise. Esse é transportado para a *pars distalis* da hipófise, onde estimula as células corticotróficas a secretarem hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também chamado de corticotropina, que estimula a síntese e a secreção de hormônios no córtex adrenal. Glicocorticoides circulantes podem inibir a secreção de ACTH tanto no nível do hipotálamo como da hipófise (ver Figuras 20.14 e 20.15). A secreção de aldosterona depende principalmente de outros fatores, primariamente da angiotensina II do sistema renina-angiotensina (ver Capítulo 19, *Sistema Urinário*).

► Medula adrenal

A medula adrenal é composta de células poliédricas organizadas em cordões ou aglomerados arredondados (ver Figura 20.13), sustentados por uma rede de fibras reticulares. Além das células do parênquima, há células ganglionares parassimpáticas. Todas essas células são envolvidas por uma abundante rede de vasos sanguíneos.

HISTOLOGIA APLICADA

Em razão do mecanismo de controle de secreção do córtex, pacientes que são tratados com corticoides por longos períodos nunca devem cessar de receber esses hormônios subitamente – a secreção de ACTH nesses pacientes está inibida, e, se ocorrer a retirada súbita de corticoides exógenos, o córtex não é induzido de imediato a produzir corticoides endógenos, resultando em alterações graves nos níveis de sódio e potássio no organismo.

Disfunções do córtex adrenal podem ser classificadas como hiper ou hipofuncionais. Tumores do córtex podem resultar em produção excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing) ou aldosterona (síndrome de Conn). A síndrome de Cushing em geral se deve a um adenoma da hipófise que resulta em produção excessiva de ACTH; mais raramente, é causada por hiperplasia adrenal ou tumor adrenal.

A produção excessiva de andrógeno pelas adrenais tem pouco efeito em homens, mas pode causar hirsutismo (crescimento anormal de pelos) em mulheres, puberdade precoce em meninos e virilização em meninas pré-púberes. Essas síndromes, chamadas adrenogenitais, resultam de vários

defeitos enzimáticos no metabolismo de esteroides que causam aumento da biossíntese de andrógenos pelo córtex adrenal.

A insuficiência adrenocortical (doença de Addison) resulta da destruição do córtex adrenal, cuja causa mais frequente é uma doença autoimune, mas que pode ser decorrente também de outras razões, inclusive a falta de secreção de ACTH.

Carcinomas do córtex adrenal são raros, mas a maioria é altamente maligna. Aproximadamente 90% desses tumores produzem esteroides.

PARA SABER MAIS

Córtex fetal ou provisório

Em humanos e em alguns outros animais, a glândula adrenal do recém-nascido é proporcionalmente muito maior que a do adulto porque há uma camada conhecida como córtex fetal ou córtex provisório entre a medula e o delgado córtex definitivo. Essa camada é bastante espessa, e suas células estão dispostas em cordões.

Depois do nascimento, o córtex provisório involui enquanto o córtex definitivo se desenvolve, diferenciando-se nas suas três zonas características. Uma função importante do córtex fetal é a secreção de conjugados sulfatados de andrógenos, que, na placenta, são convertidos a andrógenos ativos e estrógenos que agem no feto.

As células do parênquima se originam de células da crista neural, as quais aparecem durante a formação do tubo neural na

vida embrionária, e que migraram para o interior da adrenal, constituindo lá a camada medular.

O citoplasma das células da medular têm grânulos de secreção que contêm epinefrina ou norepinefrina, pertencentes a uma classe de substâncias denominadas catecolaminas. Os grânulos também contêm trifosfato de adenosina (ATP), proteínas chamadas cromograninas (que podem servir como proteína de ligação para catecolaminas), dopamina beta-hidroxilase (que converte dopamina em norepinefrina) e peptídios semelhantes a opiáceos (encefalinas) (Figura 20.16). Há evidências que indicam que a epinefrina e a norepinefrina são secretadas por diferentes células da medula.

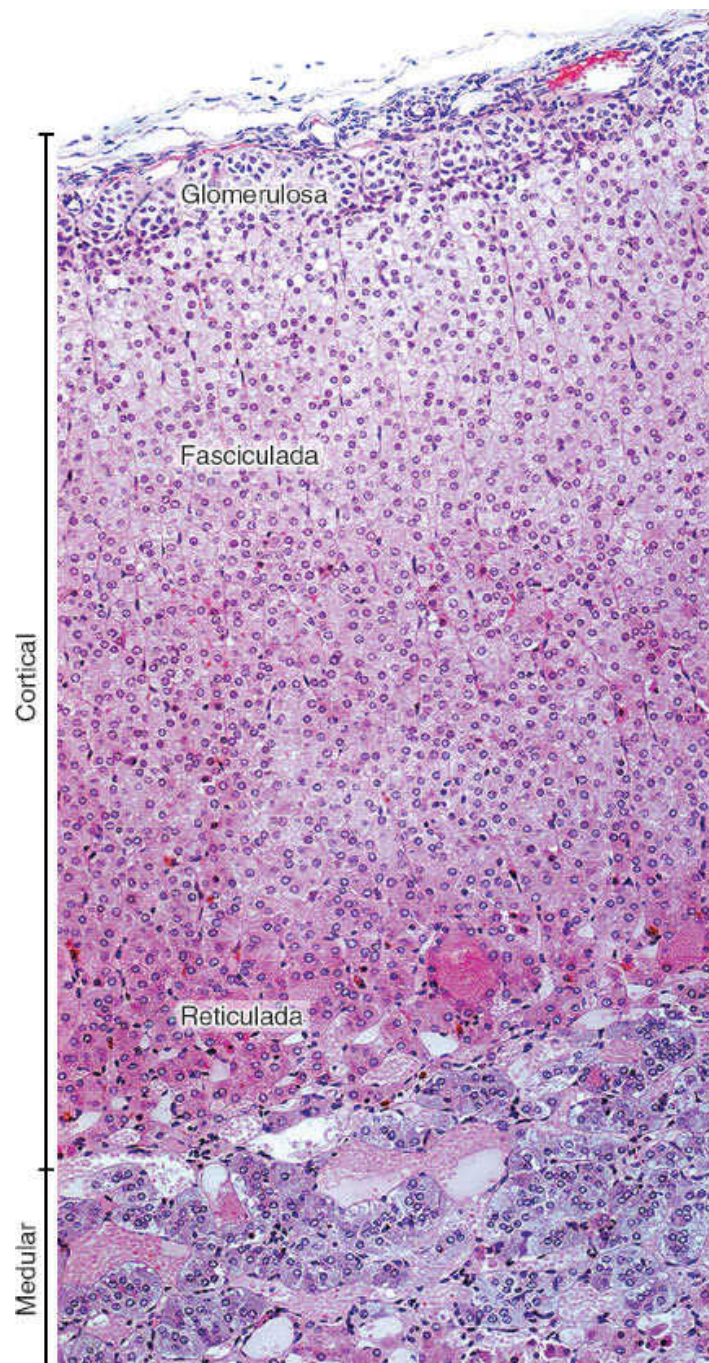



FIGURA 20.13 Camadas e zonas da adrenal. Na camada medular há cordões de células (*em cor azulada*) separados por capilares sanguíneos (*em rosa*) de luz irregular e dilatada. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

Todas as células da medula adrenal são inervadas por terminações colinérgicas de neurônios simpáticos pré-ganglionares.

Controle de secreção e ações dos hormônios da adrenal

Ao contrário das células do córtex, que não armazenam esteroides, as células da medula armazenam os seus hormônios em grânulos. Epinefrina e norepinefrina podem ser secretadas em grandes quantidades em resposta a intensas reações emocionais (p. ex., susto, pânico). A secreção dessas substâncias é mediada pelas fibras pré-ganglionares que inervam as células da medula.

Vasoconstrição, hipertensão, alterações da frequência cardíaca e efeitos metabólicos, como elevação da taxa de glicose no sangue, resultam da secreção de catecolaminas na circulação sanguínea. Esses efeitos são parte da reação de defesa do organismo frente a situações de emergência. Durante atividade normal da medula, pode haver secreção contínua de pequenas quantidades desses hormônios.

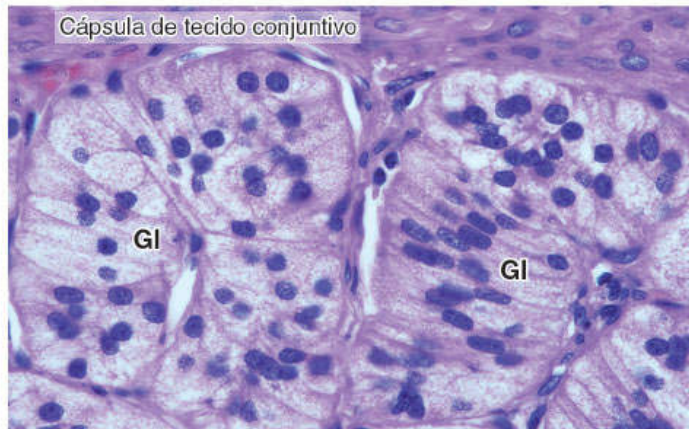
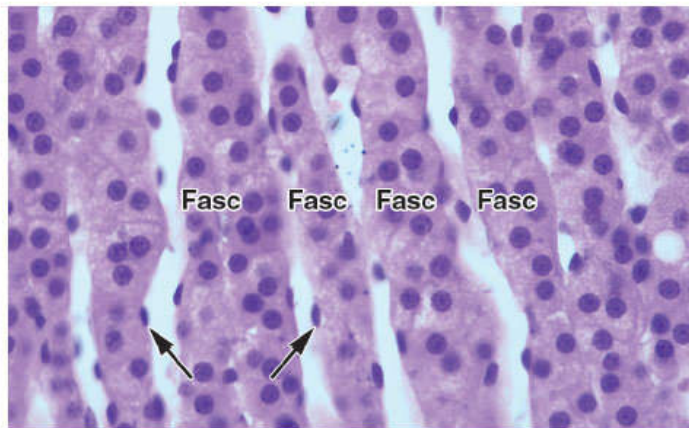
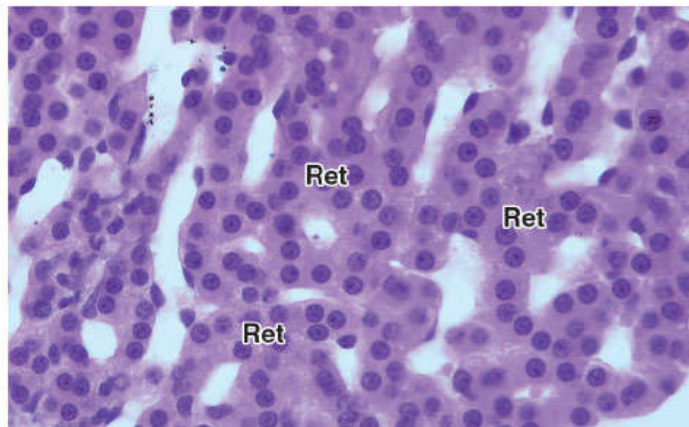



FIGURA 20.14 Estrutura microscópica e fisiologia do córtex adrenal. **A.** Na zona glomerulosa, situada abaixo da cápsula da glândula, os cordões de células dessa zona têm forma de arcos (Gl). **B.** Na zona fasciculada as células se dispõem em cordões paralelos (Fasc). As *setas* indicam núcleos de células endoteliais de capilares sanguíneos situados ao lado dos cordões celulares. **C.** Na zona reticulada os cordões de células formam redes (Ret). Os espaços representam capilares sanguíneos. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Células da medula adrenal são também encontradas nos paragânglios, que são pequenos grupos de células secretoras de catecolaminas situados principalmente adjacentes a gânglios do sistema nervoso autônomo na cavidade abdominal, mas também em várias vísceras. Os paragânglios são uma fonte de catecolaminas circulantes.

Uma das disfunções da medula adrenal é representada pelos feocromocitomas, tumores de suas células que causam hiperglicemia e elevações passageiras da pressão sanguínea. Esses tumores também podem desenvolver-se em locais extramedulares (ver Figura 20.10).

Diferentemente do que acontece com outros hormônios, a epinefrina e a norepinefrina circulantes não regulam a síntese e a secreção desses hormônios na medula adrenal.

ILHOTAS DE LANGERHANS

As ilhotas de Langerhans são micro-órgãos endócrinos localizados no pâncreas, onde são vistos ao microscópio como grupos arredondados de células de coloração menos intensa, incrustados no tecido pancreático exócrino (Figura 20.17).

A maioria das ilhotas mede 100 a 200 μm de diâmetro e contém centenas de células, embora haja também agrupamentos menores de células endócrinas entremeadas entre as células exócrinas do pâncreas. Pode haver mais de 1 milhão de ilhotas no pâncreas

humano, e há uma pequena tendência para ilhotas serem mais abundantes na região da cauda do pâncreas.

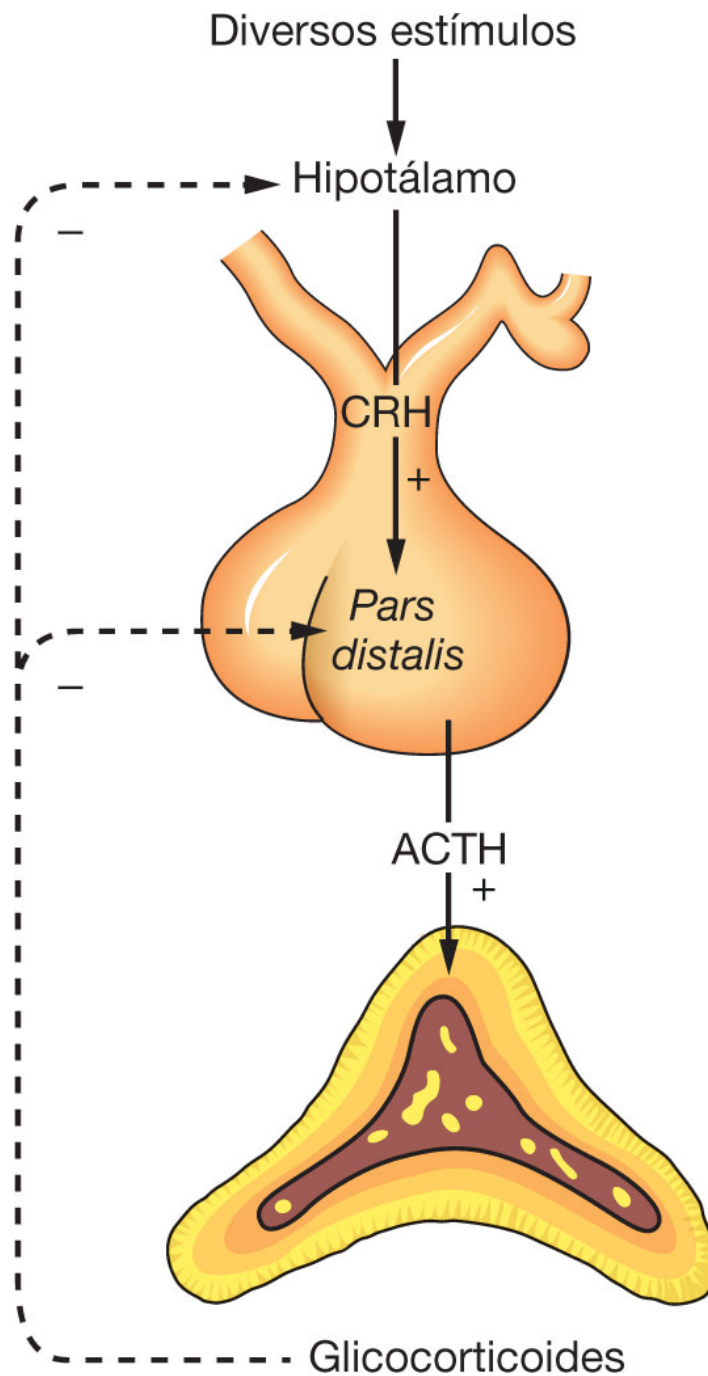



FIGURA 20.15 Mecanismo de controle de secreção de corticotropina (ACTH) e de glicocorticoides. CRH: hormônio liberador de corticotropina.

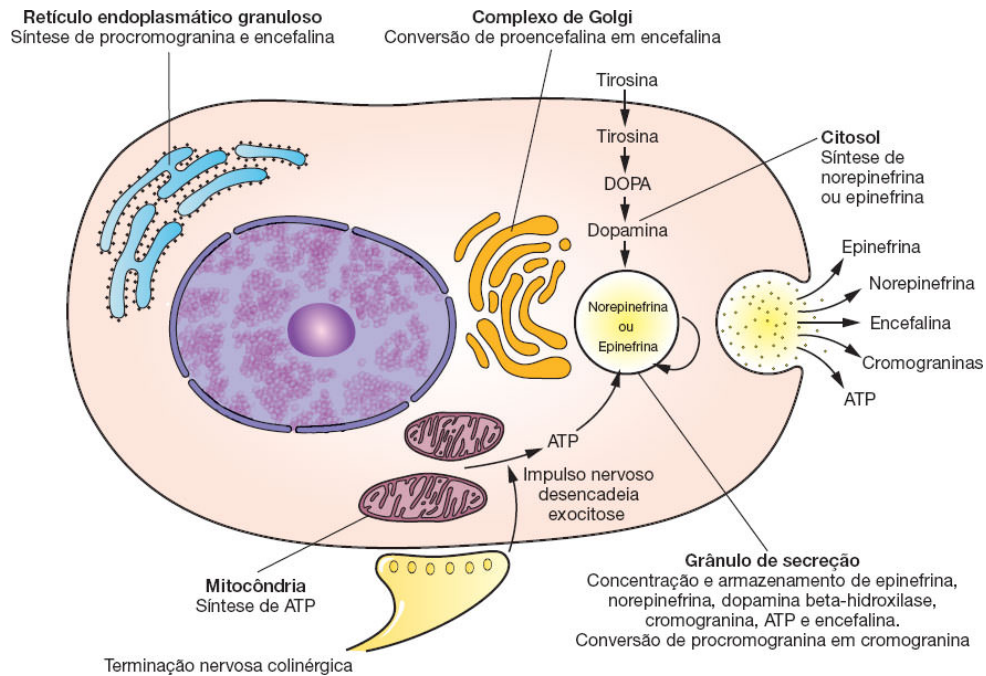



FIGURA 20.16 Esquema de célula da camada medular da adrenal que mostra o papel de diferentes organelas na síntese dos componentes de seus grânulos de secreção. A síntese de norepinefrina e a sua conversão para epinefrina acontecem no citosol. DOPA: di-hidroxifenilalanina; ATP: trifosfato de adenosina.

As ilhotas são constituídas por células poligonais, dispostas em cordões (ver Figura 20.17), em volta dos quais existe uma abundante rede de capilares sanguíneos com células endoteliais fenestradas. Há uma fina camada de tecido conjuntivo que envolve a ilhota e a separa do tecido pancreático restante.

Colorações rotineiras ou por corantes tricrômicos possibilitam a distinção das células que, em virtude de suas afinidades pelos corantes, são denominadas acidófilas ou basófilas (Figura 20.18). Por meio de imunocitoquímica e por hibridização *in situ*, distinguem-se pelo menos cinco tipos de células nas ilhotas: alfa, beta, delta, PP e épsilon. As Figuras 20.19 e 20.20 mostram a detecção

imunocitoquímica de células produtoras de glucagon (células alfa) e de insulina (células beta).

HISTOLOGIA APLICADA

Vários tipos de tumores originados de células das ilhotas produzem insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático. Alguns desses tumores produzem dois ou mais hormônios simultaneamente, gerando sintomas clínicos complexos.

Um dos tipos de diabetes, denominado tipo 1, é uma doença autoimune na qual anticorpos produzidos contra células beta deprimem a atividade dessas células. Essa doença é geralmente detectada em jovens.

No diabetes tipo 2, cuja incidência é muito maior que a do tipo 1, há resistência à insulina por parte de alguns tipos celulares (p. ex., células musculares, hepatócitos e adipócitos), que em consequência não absorvem adequadamente glicose do plasma. Por essa razão a taxa plasmática de glicose é alta nos pacientes acometidos por essa doença. Esse tipo ocorre predominantemente em adultos.

As quantidades relativas dos quatro tipos de células encontrados em ilhotas variam em diferentes espécies e de acordo com o local da ilhota no pâncreas. A Tabela 20.3 resume os principais tipos de células, suas quantidades e hormônios produzidos pelas ilhotas.

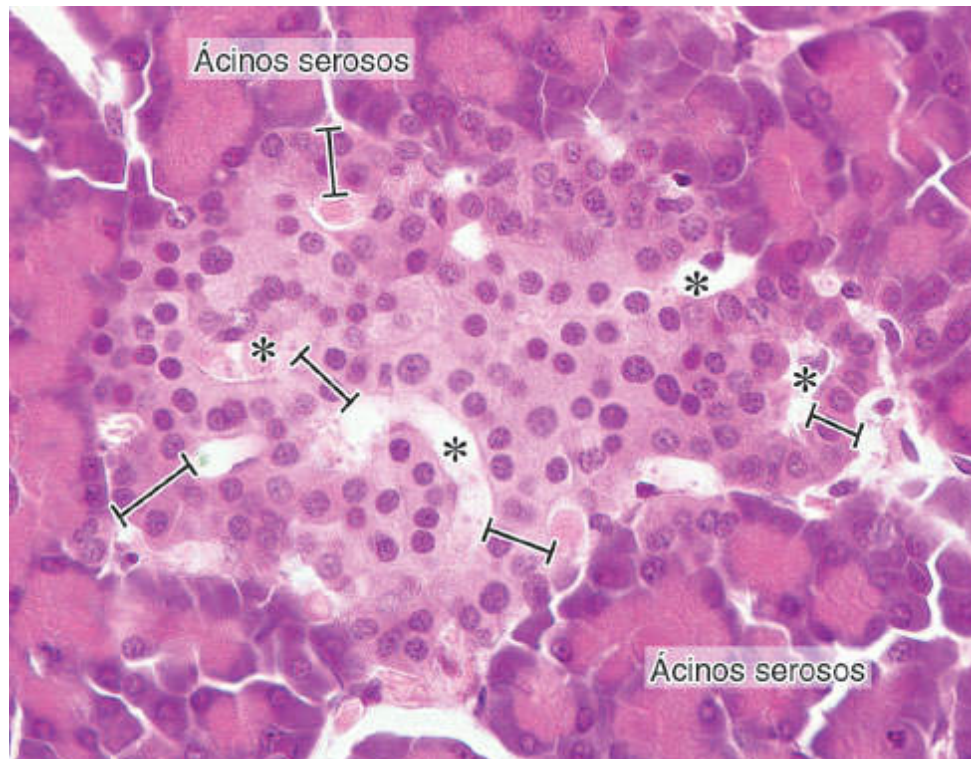



FIGURA 20.17 Corte do pâncreas que mostra, no centro da imagem, uma ilhota de Langerhans cercada por ácinos serosos do pâncreas exócrino. As células de ilhota formam cordões – alguns estão indicados por *traços* – separados por capilares sanguíneos marcados por *asteriscos*. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

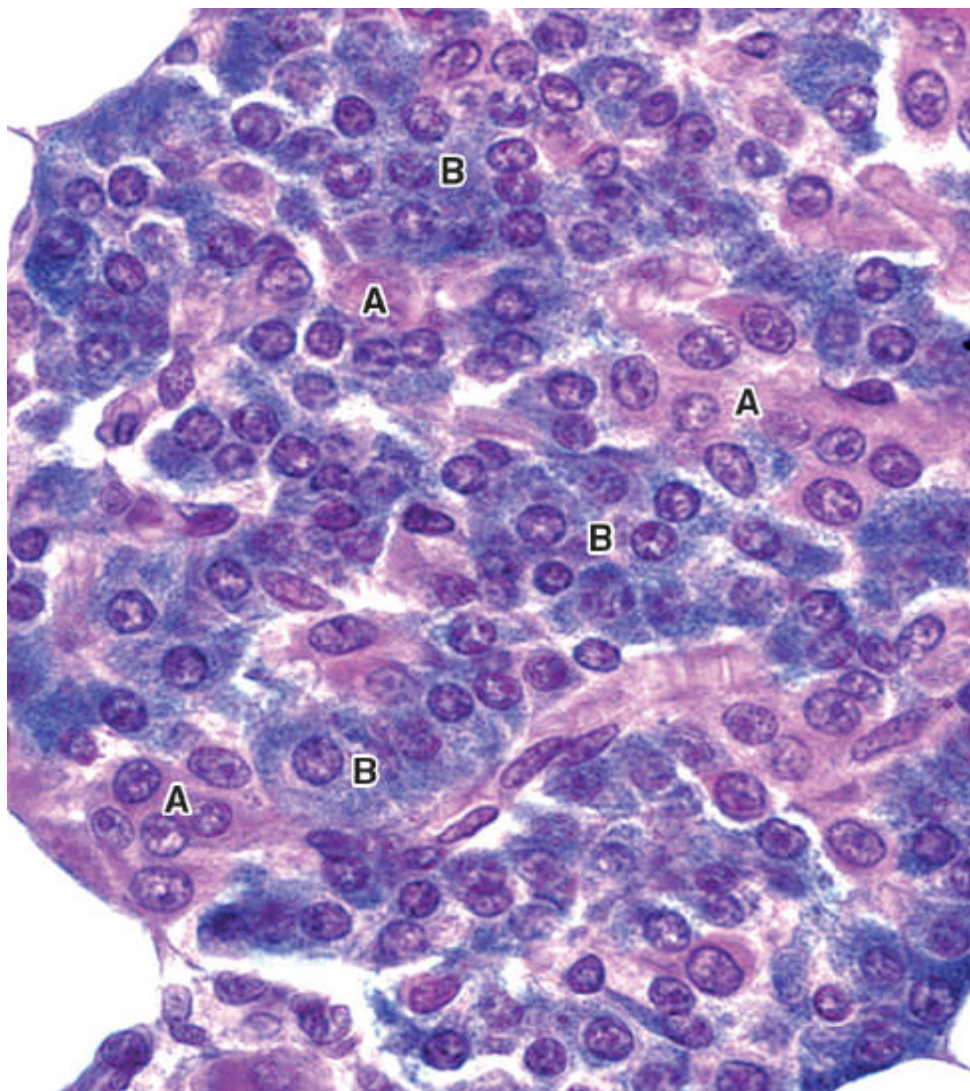



FIGURA 20.18 Ilhota de Langerhans em que é possível distinguir células alfa (A) coradas *em rosa* e células beta (B) coradas *em azul*. (Fotomicrografia. Tricrômico de Gomori. Grande aumento.)

Ao microscópio eletrônico de transmissão (Figura 20.21), essas células se assemelham a células que sintetizam polipeptídios (ver Capítulo 4); a forma dos seus grânulos secretores varia de acordo com seu conteúdo hormonal e com as diversas espécies animais.

As etapas principais da síntese de insulina são mostradas na Figura 20.22.

Terminações de fibras nervosas em células de ilhotas podem ser observadas por microscopia de luz ou eletrônica. Junções comunicantes existentes entre as células das ilhotas provavelmente servem para transferir, entre as células, sinais originados dos impulsos da inervação autonômica. Além disso, há influência mútua entre células por meio de substâncias solúveis que agem a curta distância (controle parácrino de secreção).

TIREOIDE

A tireoide é uma glândula endócrina que se desenvolve a partir do endoderma da porção cefálica do tubo digestivo. Sua função é sintetizar os hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3), que regulam a taxa de metabolismo do corpo. Situada na região cervical anterior à laringe, a glândula tireoide é constituída de dois lóbulos unidos por um istmo (Figura 20.23).

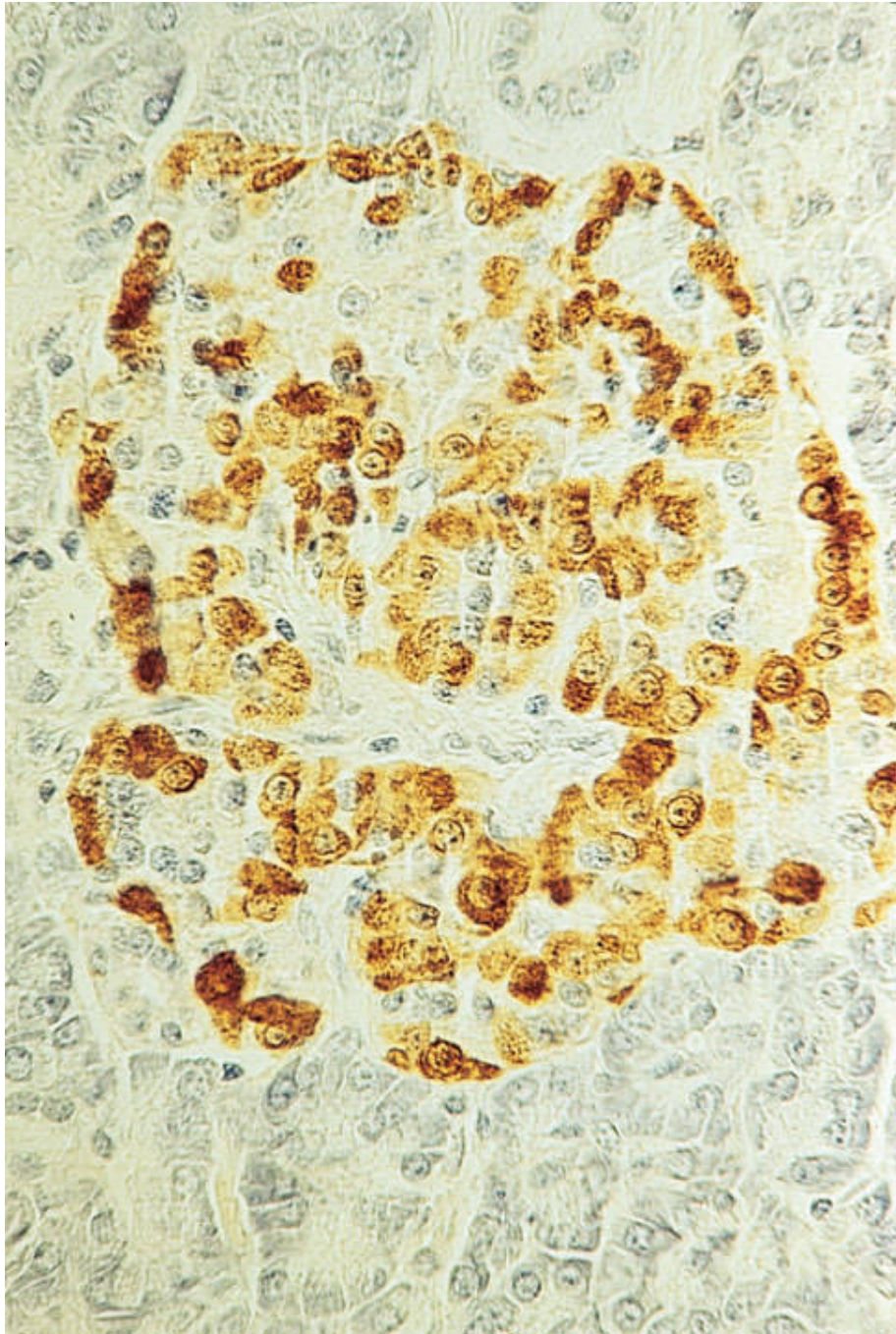



FIGURA 20.19 Detecção imunocitoquímica de glucagon por microscopia de luz em células alfa (coradas *em marrom*) de uma ilhota de Langerhans. (Médio aumento.)

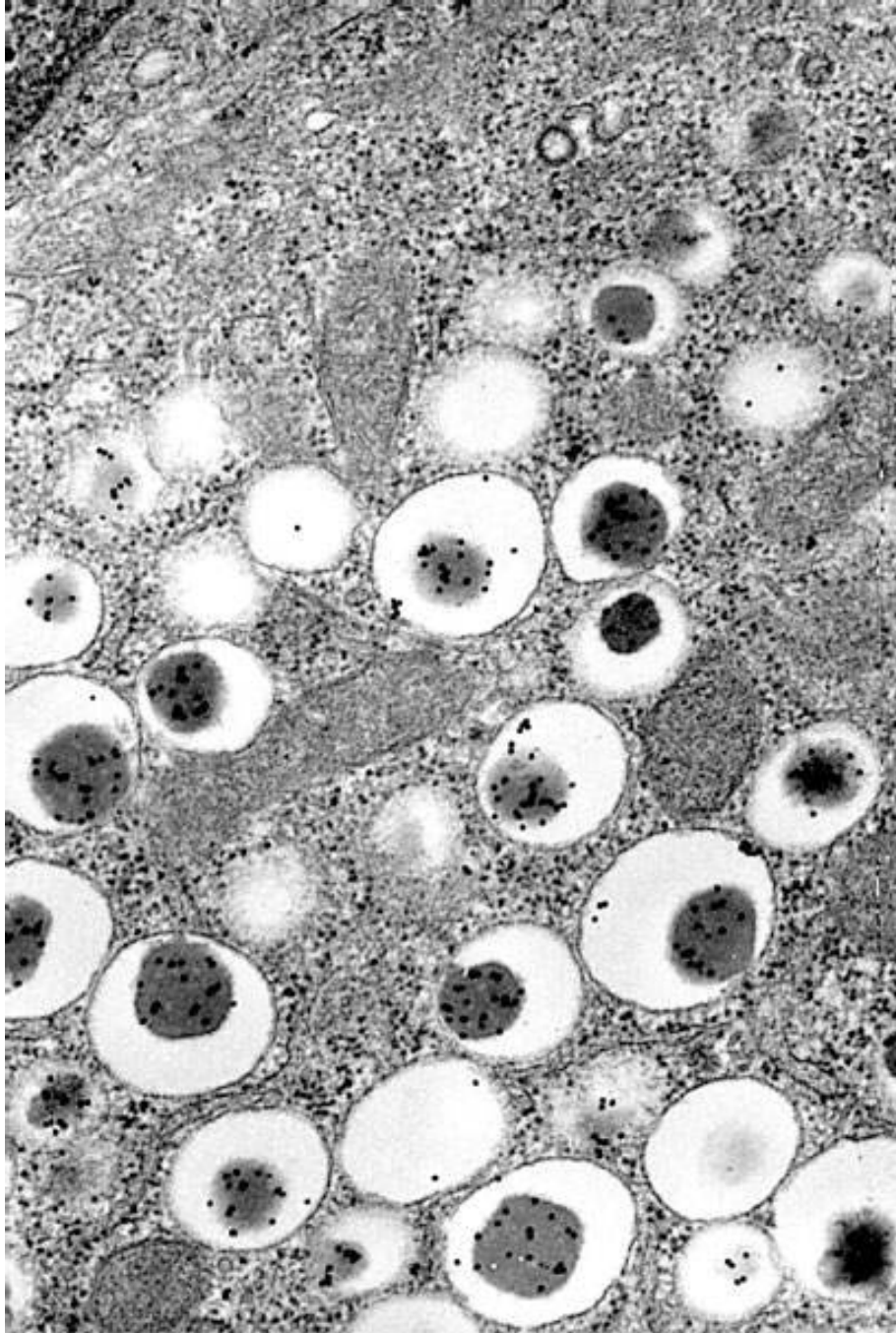



FIGURA 20.20 Detecção imunocitoquímica de insulina por microscopia eletrônica em célula beta de uma ilhota de Langerhans. Os minúsculos grânulos pretos são partículas de ouro ligadas ao anticorpo anti-insulina, que indicam os locais onde esse anticorpo foi preso à insulina presente nos grânulos de secreção. Há um halo claro entre o material de secreção e a membrana do grânulo. (Cortesia de M. Bendayan.)

A tireoide é composta de milhares de folículos tireoidianos, que são pequenas esferas de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro. A parede dos folículos é um epitélio simples cujas células são também denominadas tireócitos. A cavidade dos folículos contém uma substância gelatinosa chamada coloide (Figuras 20.24 e 20.25). A glândula é revestida por uma cápsula de tecido conjuntivo frouxo que envia septos para o parênquima. Os septos se tornam gradualmente mais delgados ao alcançar os folículos, que são separados entre si principalmente por fibras reticulares.

A tireoide é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede capilar sanguínea e linfática que envolve os folículos. As células endoteliais dos capilares sanguíneos são fenestradas, como é comum também em outras glândulas endócrinas. Essa configuração facilita o transporte de substâncias entre as células endócrinas e o sangue.

Em cortes, o aspecto dos folículos tireoidianos é muito variado, o que é consequência de: (1) diferentes maneiras em que foram seccionados os folículos; (2) diversos níveis de atividade funcional exercidos pelos vários folículos. Alguns folículos são grandes, cheios de coloide e revestidos por epitélio cúbico ou pavimentoso, e outros são menores, com epitélio colunar. De maneira geral, quando a altura média do epitélio de um número grande de folículos é baixa, a glândula é considerada hipoativa. Em contrapartida, o aumento acentuado na altura do epitélio folicular acompanhado por diminuição da quantidade de coloide e do diâmetro dos folículos costuma indicar hiperatividade da glândula.

Outro tipo de célula encontrado na tireoide é a célula parafolicular ou célula C. Ela pode fazer parte do epitélio folicular ou, mais comumente, formar agrupamentos isolados entre os folículos tireoidianos (ver Figuras 20.25 e 20.26).

PARA SABER MAIS

Ultraestrutura das células foliculares da tireoide

Ao microscópio eletrônico de transmissão, as células epiteliais dos folículos tireoidianos são vistas apoiadas sobre uma lâmina basal e exibem todas as características de células que simultaneamente sintetizam, secretam, absorvem e digerem proteínas. A porção basal das células é rica em retículo endoplasmático granuloso e contém quantidade moderada de mitocôndrias. O núcleo é geralmente esférico e situado no centro da célula. Na porção supranuclear, há um complexo de Golgi e grânulos de secreção cujo conteúdo é similar ao coloide folicular. Nessa região há também lisossomos e vacúolos de conteúdo claro. A membrana da região apical das células contém um número moderado de microvilos.

Tabela 20.3

Células e hormônios de ilhotas de Langerhans de humanos.

Tipo celular	Proporção aproximada (%)	Hormônio produzido	Algumas das principais atividades fisiológicas
Alfa	20	Glucagon	Age em vários tecidos para tornar a energia estocada sob forma de glicogênio e gordura disponível pela glicogenólise e lipólise; aumenta a taxa de glicose no sangue
Beta	70	Insulina	Age em vários tecidos promovendo entrada de glicose nas células; diminui a taxa de glicose no sangue
Delta	5	Somatostatina	Regula a liberação de hormônios de outras células das ilhotas

PP	3	Polipeptídio pancreático	Não totalmente estabelecidas: provoca diminuição de apetite; aumenta a secreção de suco gástrico
Épsilon	0,5 a 1	Ghrelina	Estimula apetite por ação no hipotálamo; estimula produção de hormônio do crescimento na adeno-hipófise. A provável principal fonte desse hormônio é o estômago (ver Capítulo 15, *Sistema Digestório*)

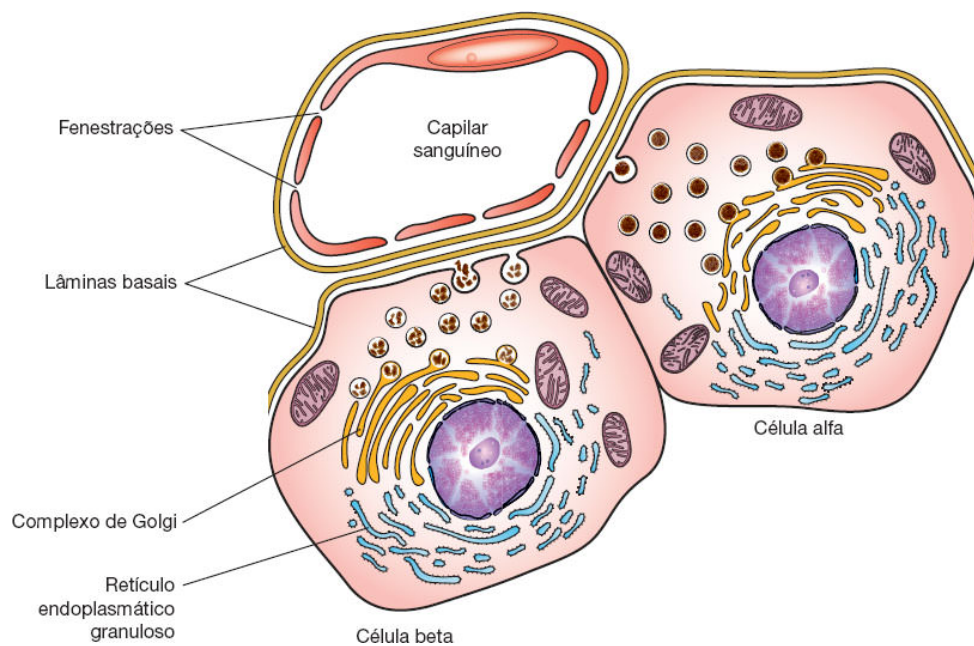



FIGURA 20.21 Esquema de células alfa e beta de ilhotas de Langerhans, mostrando as suas principais características ultraestruturais. Os grânulos da célula beta são irregulares, enquanto os da célula alfa são arredondados e uniformes.

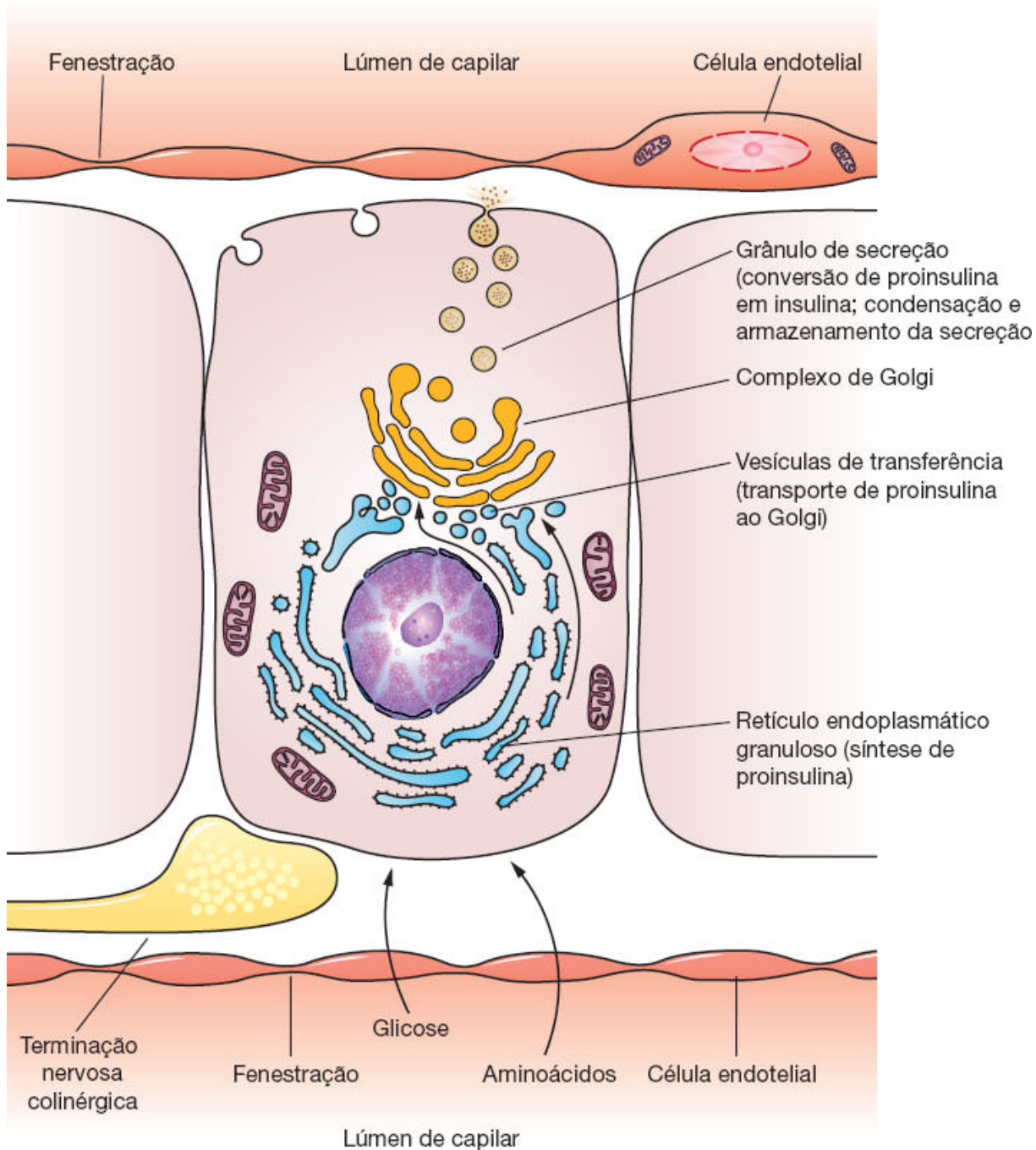



FIGURA 20.22 Etapas principais da síntese e secreção de insulina por uma célula beta das ilhotas de Langerhans. (Adaptada de Orci, 1974.)

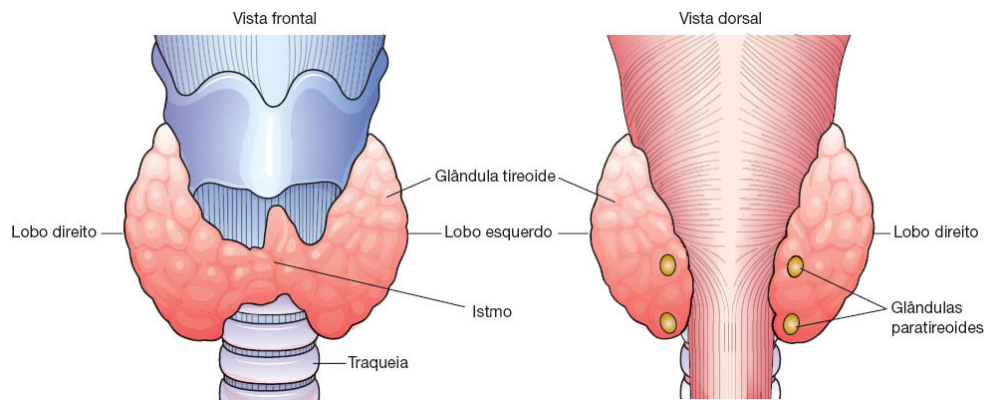



FIGURA 20.23 Esquema da anatomia da tireoide e das paratireoides.

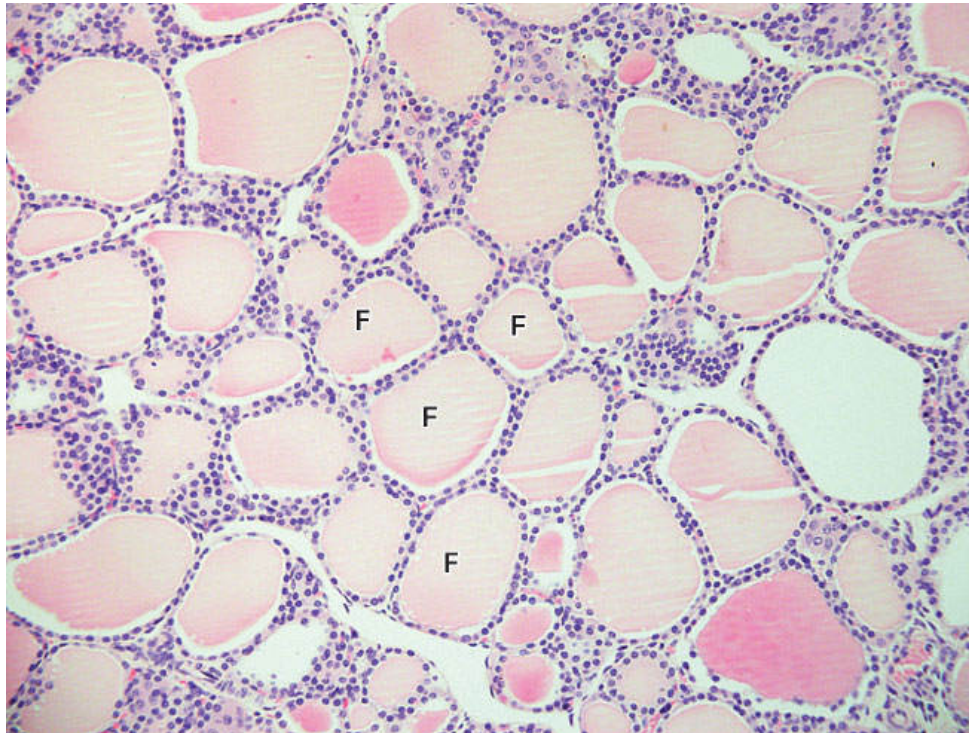



FIGURA 20.24 A tireoide é formada por milhares de pequenas esferas chamadas folículos tireoidianos (F) preenchidos por coloide. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

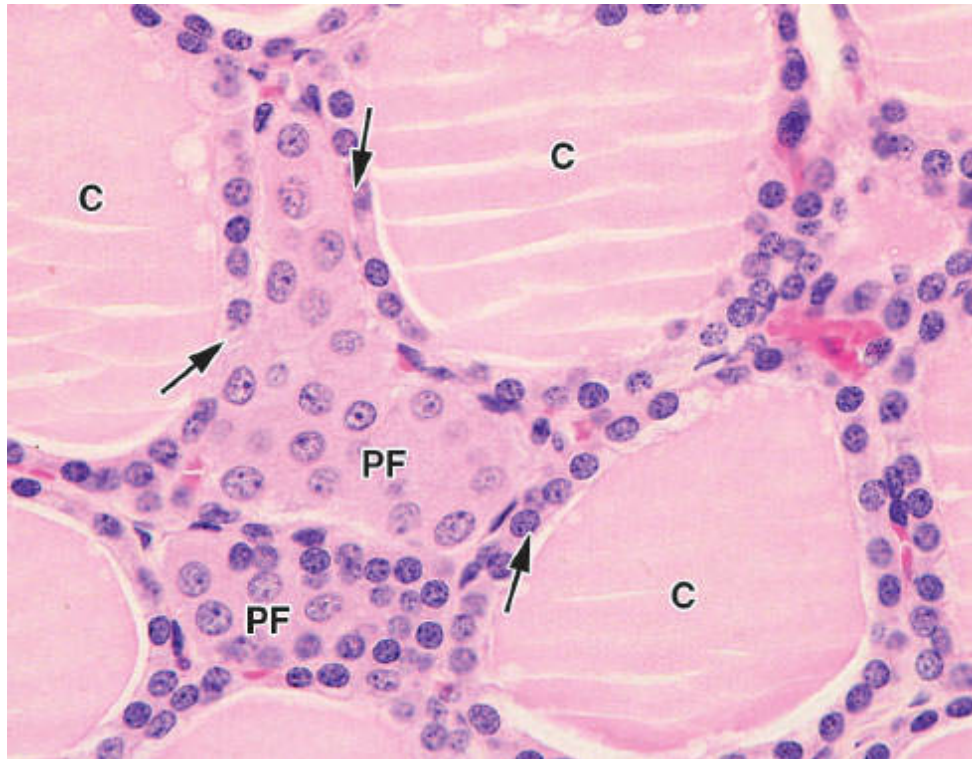



FIGURA 20.25 Corte de uma tireoide mostrando os folículos cuja parede é formada por um epitélio simples cúbico de células foliculares (*setas*). Os folículos são preenchidos por um material amorfo – o coloide (C). Células parafoliculares (PF), produtoras de calcitonina, se situam entre folículos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

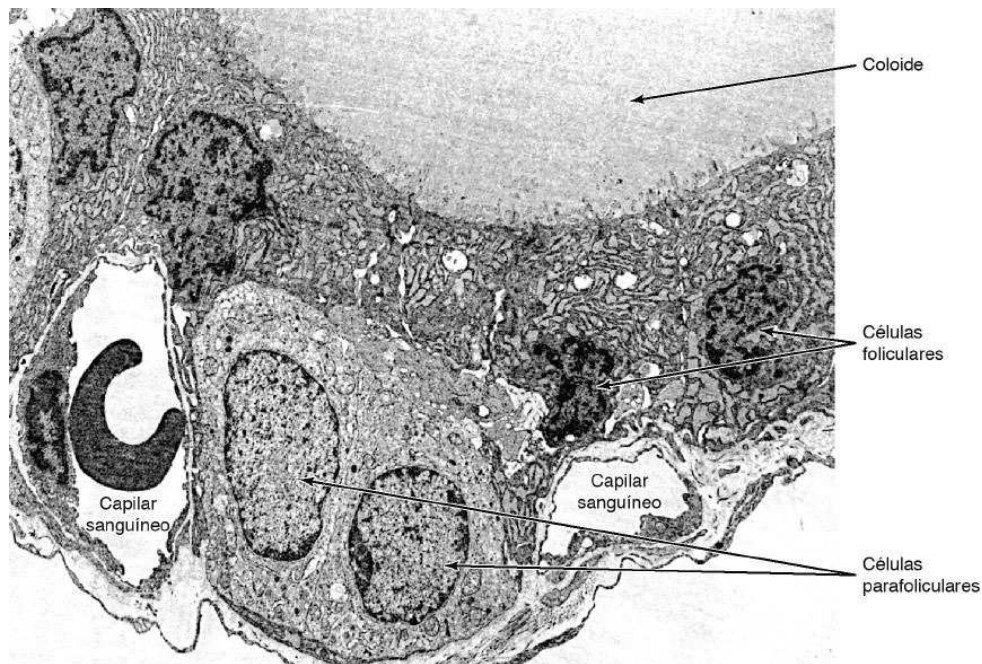



FIGURA 20.26 Eletromicrografia de tireoide mostrando células parafoliculares produtoras de calcitonina e parte de um folículo. Há dois capilares sanguíneos nesta figura. (Pequeno aumento.)

As células parafoliculares produzem um hormônio chamado calcitonina, também denominado tirocalcitonina, cujo efeito principal é inibir a reabsorção de tecido ósseo e, em consequência, diminuir o nível de cálcio no plasma. A secreção de calcitonina é ativada por aumento da concentração de cálcio do plasma.

PARA SABER MAIS

Ultraestrutura das células parafoliculares da tireoide

Ao microscópio eletrônico de transmissão, as células parafoliculares mostram uma pequena quantidade de retículo endoplasmático granuloso, mitocôndrias alongadas e um grande complexo de Golgi. A característica mais notável

dessas células são os numerosos grânulos que medem de 100 a 180 nm de diâmetro (Figura 20.27).

Síntese e armazenamento de hormônios nas células foliculares

A tireoide é a única glândula endócrina que acumula o seu produto de secreção em grande quantidade. O armazenamento é feito no coloide, e calcula-se que na espécie humana haja quantidade suficiente de hormônio dentro dos folículos para suprir o organismo por cerca de 3 meses.

O coloide tireoidiano é constituído principalmente por uma glicoproteína de alto peso molecular (660 kDa), denominada tireoglobulina, a qual contém os hormônios da tireoide T3 e T4. A coloração do coloide folicular varia muito, podendo ser acidófila ou basófila, e é PAS-positiva devido ao seu alto conteúdo de hidratos de carbono.

A síntese e o acúmulo de hormônios tireoidianos (Figura 20.28) ocorrem em quatro etapas (síntese de tireoglobulina, captação de iodeto do sangue, ativação de iodeto e iodação dos resíduos de tirosina presos às moléculas de tireoglobulina):

- A síntese de tireoglobulina é semelhante ao que ocorre em outras células exportadoras de proteínas, descritas no Capítulo 4. A síntese de proteína ocorre no retículo endoplasmático granuloso, carboidrato é adicionado à proteína no interior das cisternas do retículo e no complexo de Golgi, e o produto final, a tireoglobulina, deixa o complexo de Golgi no interior de vesículas, que se dirigem para a

porção apical da célula e liberam a tireoglobulina para o lúmen do folículo

- A captação de iodeto circulante é realizada por uma proteína situada na membrana basolateral das células foliculares que transporta dois íons simultaneamente em direções opostas (é um cotransportador ou *symporter*). Essa proteína é chamada cotransportador de sódio/iodo (*NI symporter* ou NIS) e leva para o interior da célula um íon iodeto ao mesmo tempo que transporta para fora um íon sódio. Esse mecanismo torna possível que a tireoide tenha uma concentração de iodo 20 a 50 vezes maior que a do plasma
- O iodeto intracelular é oxidado por H_2O_2, processo que depende de uma peroxidase da tireoide. Em seguida, o iodo é transportado para a cavidade do folículo por um transportador de ânions. Esse transporte provavelmente é feito por uma molécula chamada pendrina
- No interior do coloide, próximo à membrana plasmática apical da célula, ocorre a iodação das moléculas de tirosina da tireoglobulina.

FIGURA 20.27 Eletromicrografia de uma célula parafolicular da tireoide. Há pequenos grânulos de secreção (Gr) e poucas cisternas de retículo endoplasmático granuloso (REG). G: complexo de Golgi. (Médio aumento.)

Desse modo, são produzidos os hormônios T3 e T4, que fazem parte de grandes moléculas de tireoglobulina.

► Liberação de T3 e T4 e suas ações no organismo

As células foliculares da tireoide captam coloide por endocitose. O coloide é então digerido por enzimas lisossômicas, e as ligações entre as porções iodinadas e o restante da molécula de

tireoglobulina são quebradas por proteases. Dessa maneira, T4, T3, di-iodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MIT) são liberadas no citoplasma.

T4 e T3 cruzam livremente a membrana basolateral da célula e se difundem até os capilares sanguíneos. T4 (tiroxina) é mais abundante, constituindo cerca de 90% do hormônio circulante da tireoide, porém T3 é três a quatro vezes mais potente.

MIT e DIT não são secretadas; o seu iodo é removido enzimaticamente no citoplasma, e os produtos dessa reação enzimática – iodo e tirosina – são usados de novo pelas células foliculares.

Os hormônios tireoidianos estimulam a síntese proteica e o consumo de oxigênio no organismo. Agem nas mitocôndrias aumentando o número dessas organelas e de suas cristas e também a oxidação fosforilativa. Além disso, aumentam a absorção de carboidratos no intestino e regulam o metabolismo de lipídios. Os hormônios tireoidianos também influenciam o crescimento do corpo e o desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida fetal.

► Controle da produção de hormônios tireoidianos

Os principais reguladores da estrutura e função da glândula tireoide são o teor de iodo no organismo e o hormônio tireotrópico (TSH ou tireotropina) secretado pela *pars distalis* da hipófise. A membrana celular da porção basal das células foliculares é rica em receptores para TSH. De modo geral, o TSH estimula a captação de iodeto circulante, produção e liberação de hormônios da tireoide, enquanto o iodo plasmático tem ação inibitória. Os hormônios

tireoidianos circulantes, por sua vez, inibem a síntese do TSH, estabelecendo-se um equilíbrio que mantém o organismo com quantidades adequadas de tiroxina e tri-iodotironina (ver Figura 20.8). A secreção de tireotropina aumenta por exposição ao frio e diminui no calor e em resposta a estresse.

PARATIREOIDES

São quatro pequenas glândulas, que medem 3 × 6 mm e têm peso total de cerca de 0,4 g. Localizam-se mais comumente nos polos superiores e inferiores da face dorsal da tireoide, geralmente na cápsula que reveste os lobos dessa glândula (ver Figura 20.23). Mais raramente, podem situar-se no interior da tireoide ou no mediastino, próximo ao timo. Esta última localização se deve ao fato de as paratireoides e o timo se originarem de esboços embrionários muito próximos entre si.

Cada paratireoide é envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. Dessa cápsula partem trabéculas para o interior da glândula, que são contínuas com as fibras reticulares que sustentam os grupos de células secretoras.

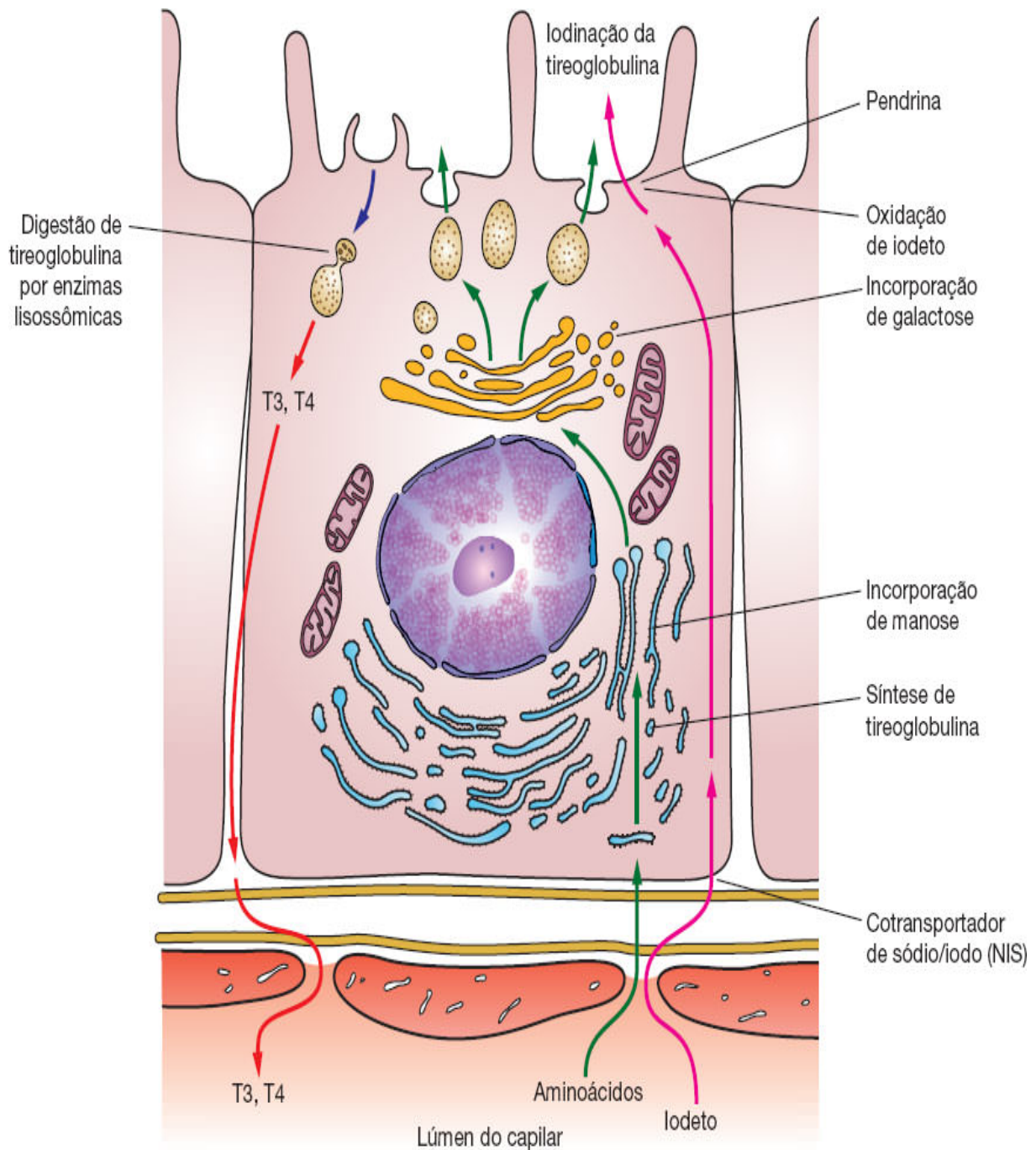



FIGURA 20.28 Os processos de síntese e iodinação de tireoglobulina e sua absorção e digestão. Esses eventos podem acontecer simultaneamente na mesma célula.

HISTOLOGIA APLICADA

 Algumas alterações no funcionamento da tireoide

Uma dieta carente em iodo pode causar a diminuição da síntese de hormônios tireoidianos. Em consequência, a menor taxa de T3 e T4 circulantes estimula a secreção de TSH, que por sua vez causa hipertrofia da tireoide. Esse aumento de volume da glândula, chamado de bócio por deficiência de iodo (bócio endêmico), ocorre em regiões do mundo em que o suprimento de iodo na alimentação e na água é baixo.

Hipotireoidismo. O hipotireoidismo no adulto pode ser o resultado de várias doenças da própria glândula tireoide ou pode ser secundário a deficiências da hipófise ou do hipotálamo. Doenças autoimunes da tireoide prejudicam a sua função, com consequente hipotireoidismo. Na tireoidite de Hashimoto, é possível detectar anticorpos contra tecido tireoidiano no sangue do paciente. Como é o caso de outras doenças autoimunes, a doença de Hashimoto é mais comum em mulheres.

A deficiência tireoidiana em recém-nascidos pode levar a um hipotireoidismo chamado cretinismo, caracterizado por inadequado desenvolvimento físico e retardo mental. Suas principais causas são o baixo nível de iodo na dieta e defeitos genéticos.

Hipertireoidismo. Hipertireoidismo pode ser causado por diversas doenças tireoidianas, uma das quais é a doença de Graves ou bócio exoftálmico, uma doença autoimune. Muito

raramente é consequência de tumores da hipófise secretores de TSH.

► Células da paratireoide

O parênquima da paratireoide é formado por células epiteliais dispostas em cordões separados por capilares sanguíneos (Figuras 20.29 e 20.30). Há dois tipos de células na paratireoide: as principais e as oxífilas.

As células principais predominam amplamente sobre as outras, têm forma poligonal, núcleo vesicular e citoplasma fracamente acidófilo; essas células são secretoras do hormônio das paratireoides, o paratormônio.

Na espécie humana, as células oxífilas aparecem por volta dos 7 anos de idade e a partir daí aumentam progressivamente de número. São poligonais, maiores e mais claras que as células principais. A função dessas células é desconhecida.

► Ações do paratormônio e sua interação com a calcitonina

O hormônio da paratireoide ou paratormônio é uma proteína com massa molecular de 8.500 Da. O paratormônio se liga a receptores em osteoblastos. Essa ligação é um sinal para essas células produzirem um fator estimulante de osteoclastos que aumenta o número e a atividade dessas células, promovendo assim a reabsorção de matriz óssea calcificada e a liberação de Ca^{2+} no sangue.

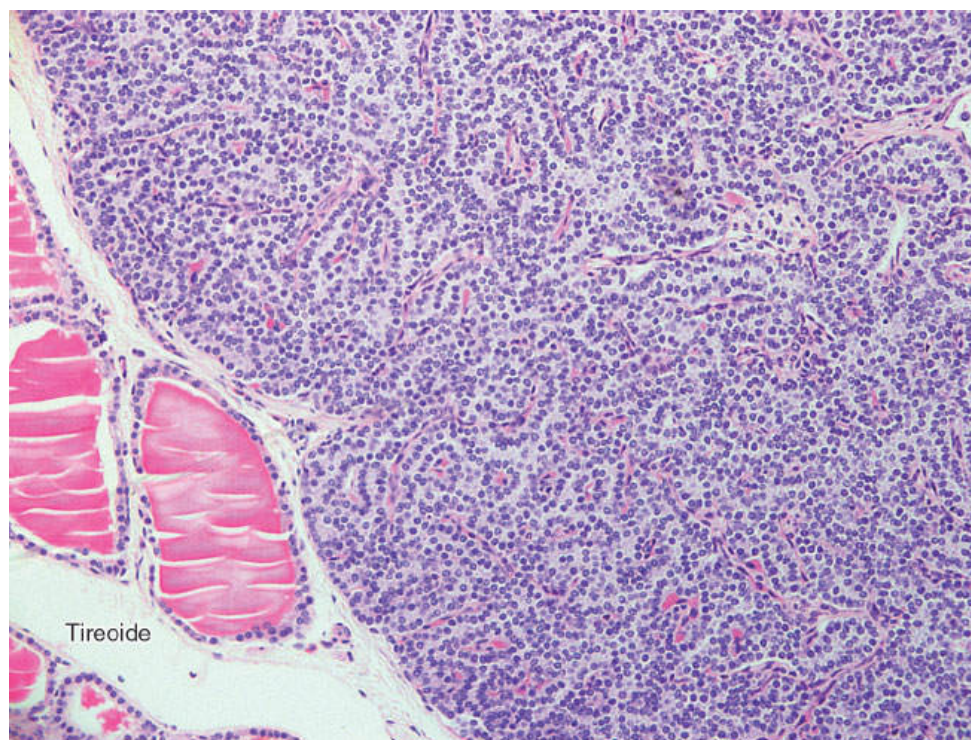



FIGURA 20.29 A paratireoide ocupa a maior parte da figura. Ao lado da glândula há alguns folículos tireoidianos. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

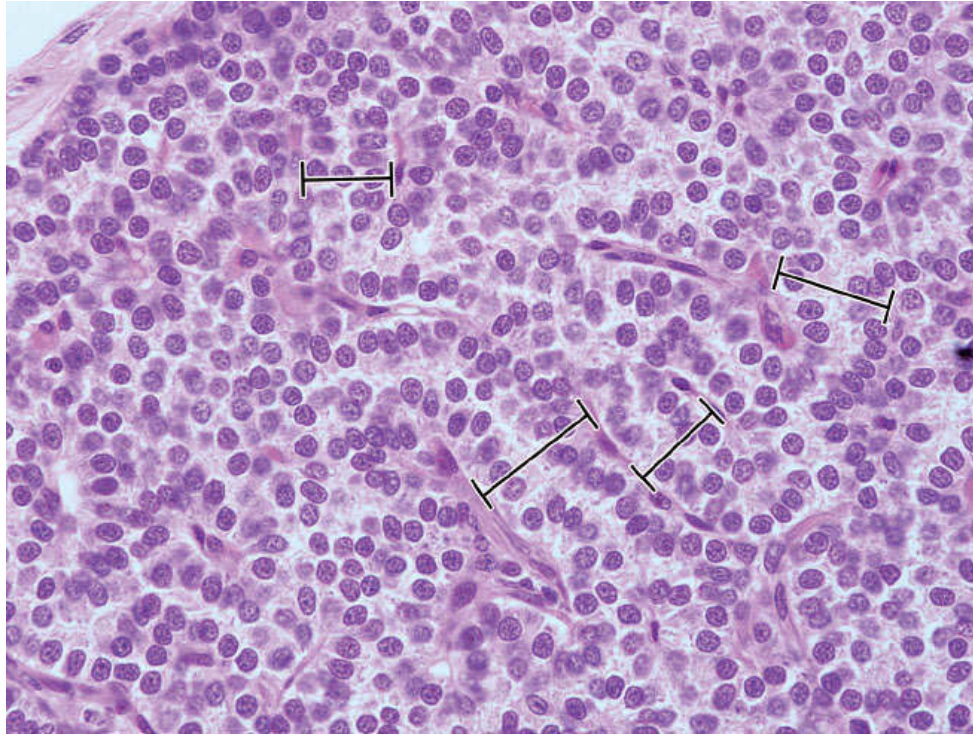



FIGURA 20.30 Em aumento maior se observam as células principais da paratireoide, organizadas em cordões, alguns dos quais destacados por *traços*. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

O aumento da concentração de Ca^{2+} no sangue, por sua vez, inibe a produção de hormônio da paratireoide por meio de receptores para cálcio encontrados na superfície das células principais da paratireoide.

Por outro lado, a calcitonina produzida pelas células parafoliculares da glândula tireoide inibe os osteoclastos, diminuindo a reabsorção de osso e a concentração desse íon no plasma. A calcitonina tem, portanto, ação oposta à do paratormônio. A ação conjunta de ambos os hormônios é um mecanismo importante para regular de maneira precisa o nível de

Ca^{2+} no sangue, um fator importante para o funcionamento de muitos processos que ocorrem nas células e nos tecidos.

Além de aumentar a concentração de Ca^{2+} plasmático, o hormônio da paratireoide reduz a concentração de fosfato no sangue. Esse efeito resulta da atividade do paratormônio em células dos túbulos renais, diminuindo a reabsorção de fosfato e aumentando sua excreção na urina. O paratormônio aumenta indiretamente a absorção de Ca^{2+} no sistema digestório, estimulando a síntese de vitamina D, que é necessária para essa absorção.

HISTOLOGIA APLICADA

No hiperparatireoidismo, diminui-se a concentração de fosfato no sangue e aumenta-se a de Ca2+. Essa condição frequentemente produz depósitos patológicos de cálcio em vários órgãos, como rins e artérias. A doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo, caracterizada por número aumentado de osteoclastos e múltiplas cavidades ósseas, é conhecida como osteíte fibrosa cística. Ossos de portadores dessa doença são mais frágeis e mais propensos a sofrerem fraturas.

No hipoparatireoidismo, estão aumentadas as concentrações de fosfato no sangue e diminuídas as de Ca2+. Os ossos tornam-se mais densos e mais mineralizados.

A menor concentração de Ca2+ no sangue pode causar tetania, caracterizada por hiper-reflexia (aumento de resposta de reflexos neurológicos) e contrações espasmódicas localizadas ou generalizadas dos músculos esqueléticos.

GLÂNDULA PINEAL

Também chamada epífise, é uma pequena glândula que mede 5 por 8 mm e pesa cerca de 150 mg. Localiza-se na extremidade posterior do terceiro ventrículo, sobre o teto do diencéfalo, com o qual está conectada por um curto pedúnculo.

A pineal é revestida externamente pela pia-máter, da qual partem septos de tecido conjuntivo (contendo vasos sanguíneos e fibras nervosas não mielinizadas) que penetram a glândula, dividindo-a em lóbulos de formas irregulares.

Na pineal predominam dois tipos celulares, pinealócitos e astrócitos. Em cortes corados por HE, os pinealócitos são vistos com um citoplasma levemente basófilo e grandes núcleos de perfil irregular ou lobados contendo nucléolos bastante evidentes. Constituem 95% das células da pineal. A impregnação por sais de prata mostra que os pinealócitos têm numerosas e longas ramificações com as extremidades dilatadas. Essas células produzem melatonina, um derivado de serotonina, e alguns peptídios ainda mal definidos.

Entre os pinealócitos observam-se núcleos alongados e mais fortemente corados, pertencentes aos astrócitos. Como no tecido nervoso, os astrócitos contêm prolongamentos e grande quantidade de filamentos intermediários.

► Inervação

Os axônios perdem seus envoltórios de mielina quando penetram a pineal e terminam entre os pinealócitos, estabelecendo sinapses com alguns deles. As terminações axonais contêm um grande número de pequenas vesículas que contêm norepinefrina.

Os pinealócitos e os terminais nervosos simpáticos também contêm serotonina.

► Papel da pineal no controle de ciclos biológicos

A pineal está envolvida no controle dos biorritmos circadianos, isto é, que duram cerca de 24 horas, relacionados com o ciclo de sono e vigília. Além disso, está envolvida também com eventos relacionados com a estação do ano.

A pineal responde a estímulos luminosos que são recebidos pela retina, transmitidos ao córtex cerebral e retransmitidos à pineal por nervos do sistema simpático. A escuridão provoca secreção de melatonina e de vários peptídios, cuja quantidade na circulação, portanto, varia muito durante um ciclo diário de 24 horas. Essas moléculas, por sua vez, promovem mudanças rítmicas nas atividades secretoras de vários órgãos. A pineal é importante também no controle do desencadeamento da puberdade.

Areia cerebral é o nome que se dá aos depósitos de fosfato e carbonato de cálcio encontrados frequentemente na pineal de adultos e que aumentam de quantidade com a idade. Essas concreções se localizam na matriz extracelular do tecido conjuntivo. Sendo radiopacas, tornam a pineal bem visível nas radiografias, servindo como ponto de referência em radiografias do crânio. A calcificação da pineal não impede sua atividade, porque, mesmo na idade avançada, quando o acúmulo de concreções é maior, a glândula funciona normalmente, a julgar pelas substâncias ativas e enzimas nela contidas.

BIBLIOGRAFIA

Hipófise

Bhatnagar AS (Ed.). The anterior pituitary gland. New York: Raven Press; 1983.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001.

D'Agostino G, Diano S. Alpha-melanocyte stimulating hormone: production and degradation. J Mol Med (Berl). 2010; 88:1195-201.

Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4529-35.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR et al. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiol Rev. 2012; 92:1-38.

Yeung CM, Chan CB, Leung PS et al. Cells of the anterior pituitary. Int J Biochem Cell Biol. 2006; 38:1441-9.

Adrenais

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001.

Christy NP (Ed.). The human adrenal cortex. New York: Harper & Row; 1971.

Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. Endocr Rev. 2011; 32:317-55.

James VHT (Ed.). The adrenal gland. New York: Raven Press; 1979.

Neville AM, O'Hare MJ. The human adrenal cortex. Berlin: Springer-Verlag; 1982.

Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J et al. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. Toxicol Pathol. 2001; 29:41-8.

Williams GH. Aldosterone biosynthesis, regulation, and classical mechanism of action. Heart Fail Rev. 2005; 10:7-13.

Williams RH (Ed.). Textbook of endocrinology. 4. ed. Philadelphia: Saunders; 1968.

Ilhotas de Langerhans

Cooperstein SJ, Watkins D (Eds.). The islets of Langerhans. New York: Academic Press; 1981.

Ganong WF. Review of medical physiology. 19. ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999.

Gruppuso PA, Gorden P, Kahn CR et al. Familial hyperproinsulinemia due to proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. N Engl J Med. 1984; 311:629-34.

Orci L. A portrait of the pancreatic B cell. The Minkowski Award Lecture delivered on July 19, 1973, during the 8th Congress of the International Diabetes Federation, held in Brussels, Belgium. Diabetologia. 1974; 10:163-87.

Orci L, Vassalli JD, Perrelet A. The insulin factory. Sci Am. 1988; 259:85-94.

Steiner DJ, Kim A, Miller K et al. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. Islets. 2010; 2:135-45.

Tireoide

Bizhanova A, Kopp P. Controversies concerning the role of pendrin as an apical iodide transporter in thyroid follicular cells. Cell Physiol Biochem. 2011; 28:485-90.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison’s principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2001.

Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid. 2001; 11:407-14.

Ferreira AC, Lima LP, Araújo RL et al. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. J Endocrinol. 2005; 184:69-75.

Kohn LD, Suzuki K, Nakazato M et al. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. Trends Endocrinol Metab. 2001; 12:10-6.

Nilsson M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001; 109:13-7.

Stathatos N. Thyroid physiology. Med Clin North Am. 2012; 96:165-73.

Twyffels L, Massart C, Golstein PE et al. Pendrin: the thyrocyte apical membrane iodide transporter? Cell Physiol Biochem. 2011; 28:491-6.

Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48:9-15.

Glândulas paratireoides

Gaillard PJ, Talmage RV, Budy AM (Eds.). The parathyroid glands. Chicago: University of Chicago Press; 1965.

Glândula pineal

Sugden D. Melatonin: binding site characteristics and biochemical and cellular responses. Neurochem Int. 1994; 24:147-57.

Tapp E, Huxley M. The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. J Pathol. 1972; 108:137-44.

Questões múltipla escolha

1) **Quais alternativas podem ser associadas aos hormônios?**

a) Células endócrinas estão presentes em diferentes tecidos, sempre isoladamente

b) Os hormônios são transportados pela corrente sanguínea para diferentes células do organismo

c) As células-alvo sempre apresentam receptores específicos

d) Os hormônios têm de ser secretados sempre em concentrações altas

e) As células-alvo respondem a concentrações baixas porque apresentam receptores específicos

2) Assinale as alternativas incorretas:

a) A hipófise tem origem embrionária dupla: nervosa, a partir do crescimento do assoalho do diencéfalo; ectodérmica, a partir do crescimento do teto da boca em direção cranial

b) A neuro-hipófise, derivada da ectoderme, é dividida em *pars nervosa* e infundíbulo, enquanto a adeno-hipófise, de origem nervosa, é dividida em *pars distalis, tuberalis* e *intermedia*

c) A irrigação sanguínea na hipófise é importante para seu funcionamento, uma vez que há recirculação pelo sistema porta hipofisário

d) Após o desenvolvimento a hipófise não mantém qualquer tipo de relação com o hipotálamo

e) Existem três grupos de hormônios no sistema hipotálamo-hipofisário: dois são constituídos por peptídeos produzidos em núcleos no hipotálamo, e o terceiro é formado por proteínas e glicoproteínas produzidas na *pars distalis*

3) Quais alternativas associam corretamente a estrutura e os hormônios produzidos na hipófise?

a) Os cordões celulares presentes na *pars distalis* são formados por células cromófobas, acidófilas e basófilas, sendo que apenas as últimas duas sintetizam e secretam hormônios

b) As células acidófilas são divididas em dois subtipos e produzem o hormônio do crescimento e prolactina

c) As células basófilas são divididas em três subtipos e produzem FSH, LH, TSH e ACTH

d) Neurônios hipotalâmicos liberam hormônios que inibem a atividade de células hipofisárias

e) Os neurônios secretores da *pars nervosa* produzem ocitocina e ADH

4) Assinale as alternativas corretas

a) As adrenais são formadas por duas regiões: cortical e medular, derivadas respectivamente do mesoderma e da crista neural

b) O córtex da adrenal está dividido em três regiões: glomerulosa, fasciculada e reticulada, sendo que o suprimento sanguíneo atravessa as três nessa ordem

c) A zona glomerulosa é formada por células piramidais e produz principalmente aldosterona; a zona fasciculada é a menor e é formada pelos espongiócitos, que secretam glicocorticoides

d) A zona reticulada que é a mais interna do córtex, também secreta glicocorticoides e parece ser uma região relacionada à morte celular

e) As células da medula da adrenal são neurônios com função de secreção de corticoides, e recebem suprimento sanguíneo duplo: a partir do córtex e de artérias medulares

5) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) Um corte histológico do pâncreas apresenta células com diferentes intensidades de coloração em HE, uma vez que as células endócrinas são menos coradas que as células acinosas

b) O tecido endócrino existente no pâncreas é denominado ácino, porque as células presentes formam grupos arredondados no meio do tecido exócrino

c) As células alfa e beta das ilhotas secretam respectivamente glucacon e insulina e podem ser distinguidas sob microscopia eletrônica, porque apresentam grânulos de secreção com estruturas distintas

d) A glândula pineal está envolvida no controle dos biorritmos e funcionamento de vários órgãos, porque os astrócitos presentes secretam melatonina

e) A glândula pineal pode ser visualizada em radiografias, devido à presença de depósitos de fosfato e carbonato de cálcio na matriz extracelular

6) Assinale a alternativa incorreta sobre as glândulas tireoide e paratireoide:

a) A tireoide é uma glândula de origem endodérmica e constituída por folículos

b) O aspecto morfológico do epitélio folicular tireoidiano indica o grau de atividade das células

c) Outro tipo celular secretor pode ser morfologicamente identificado na tireoide: a célula parafolicular que apresenta inúmeros grânulos de secreção com calcitonina

d) A síntese, o acúmulo e a liberação dos hormônios tireoidianos envolve as seguintes etapas: síntese de tireoglobulina; captação de iodeto por um co-transportador de Na/I; oxidação do iodeto e transporte para a cavidade do folículo; iodação da tireoglobulina; endocitose da tireoglobulina e quebra em T4, T3, DIT e MIT; difusão de T4 e T3 pela membrana

e) As paratireoides são quatro glândulas pequenas formadas por um único tipo celular

7) São disfunções glandulares:

a) Diabetes insípido devido a lesões hipotalâmicas

b) Gigantismo e nanismo devido a alterações na produção de hormônio de crescimento na hipófise

c) Síndrome de Cushing provocada pela liberação excessiva de glicocorticoides na adrenal devido à alta produção de ACTH na hipófise

d) Diabetes tipo 1 devido à destruição de células beta nas ilhotas pancreáticas

e) Hipo e hipertireoidismo devido a alterações do metabolismo da tireoide provocadas por diversos fatores

21 SISTEMA GENITAL MASCULINO

INTRODUÇÃO

O sistema genital masculino é composto por testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis. A função dupla do testículo é produzir hormônios sexuais masculinos e espermatozoides. A testosterona – o principal hormônio produzido nos testículos – e seu metabólito, a di-hidrotestosterona, são muito importantes para a fisiologia do homem. A testosterona tem um papel essencial para a espermatogênese, para a diferenciação sexual durante o desenvolvimento embrionário e fetal e para o controle da secreção de gonadotropinas. A di-hidrotestosterona age em muitos órgãos e

tecidos do corpo (p. ex., músculos, padrão da distribuição dos pelos e crescimento de cabelo) durante a puberdade e a vida adulta.

Os ductos genitais e as glândulas acessórias produzem secreções que, impulsionadas por contração de músculo liso, transportam os espermatozoides para o exterior. Essas secreções também fornecem nutrientes para os espermatozoides enquanto eles permanecem no sistema genital masculino. Os espermatozoides e as secreções dos ductos genitais e glândulas acessórias compõem o sêmen, que é introduzido no sistema genital feminino pelo pênis.

TESTÍCULOS

Cada testículo é envolvido por uma grossa cápsula de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea. Ela é espessada na superfície dorsal dos testículos para formar o mediastino do testículo, do qual partem septos fibrosos. Esses septos penetram o testículo, dividindo-o em aproximadamente 250 compartimentos piramidais chamados lóbulos testiculares (Figura 21.1). Esses septos são incompletos, e frequentemente há intercomunicação entre os lóbulos. Cada lóbulo é ocupado por um a quatro túbulos seminíferos, que se alojam como novelos envolvidos por um tecido conjuntivo frouxo rico em vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e células intersticiais (células de Leydig). Os túbulos seminíferos produzem as células reprodutoras masculinas, os espermatozoides, enquanto as células intersticiais secretam andrógeno testicular.

Os testículos se desenvolvem em posição retroperitoneal, na parede dorsal da cavidade abdominal. Durante o desenvolvimento fetal, eles migram e se alojam na bolsa escrotal e ficam suspensos

na extremidade do cordão espermático. Por causa da migração, cada testículo arrasta consigo um folheto do peritônio, a túnica vaginal (ver Figura 21.1). Esta túnica consiste em uma camada parietal exterior e uma camada visceral interna, que recobrem a túnica albugínea nas porções laterais e anterior do testículo. A bolsa escrotal tem um papel importante na manutenção dos testículos a uma temperatura abaixo da intra-abdominal.

▶ Túbulos seminíferos

Os espermatozoides são produzidos nos túbulos seminíferos, que são túbulos enovelados. Cada testículo tem 250 a 1.000 túbulos seminíferos que medem 150 a 250 mm de diâmetro e 30 a 70 cm de comprimento cada um, sendo o comprimento combinado dos túbulos de um testículo de aproximadamente 250 m. Os túbulos estão dispostos em alças, e suas extremidades se continuam com curtos tubos conhecidos por túbulos retos.

Os túbulos retos conectam os túbulos seminíferos a um labirinto de canais anastomosados em forma de rede, revestidos por um epitélio simples pavimentoso ou cúbico, constituindo a rede testicular no mediastino do testículo. Em continuação, aproximadamente 10 a 20 ductos eferentes conectam a rede testicular ao início da porção seguinte do sistema de ductos – o ducto epididimário ou ducto do epidídimo (ver Figura 21.1).

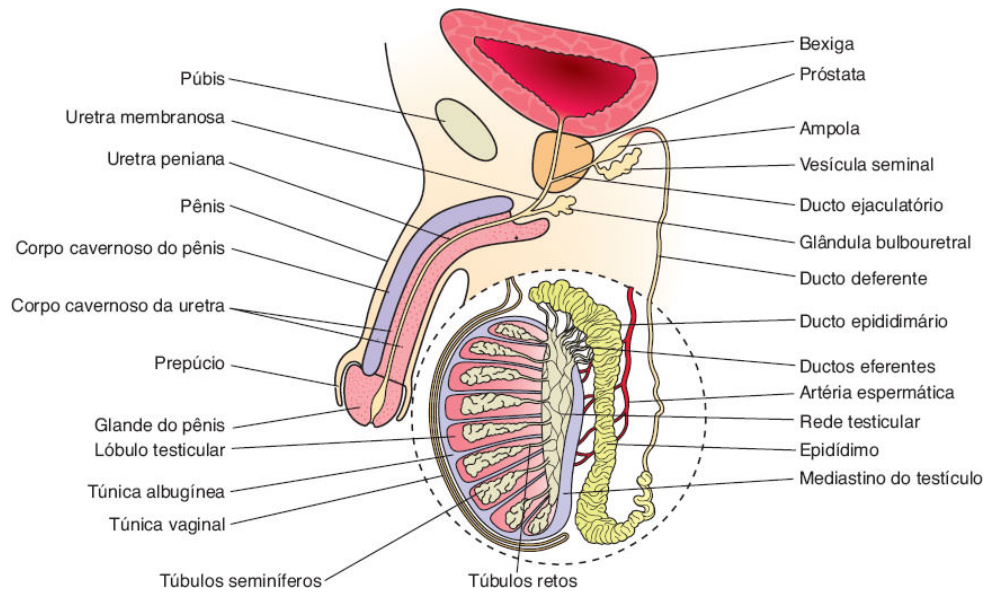



FIGURA 21.1 Componentes do sistema genital masculino. O testículo e o epidídimo estão representados em aumento diferente do das outras estruturas.

A parede dos túbulos seminíferos é formada por várias camadas de células denominadas epitélio germinativo ou epitélio seminífero (Figuras 21.2 e 21.3), o qual é envolvido por uma lâmina basal e por uma bainha de tecido conjuntivo (Figura 21.4). O tecido conjuntivo, por sua vez, é formado por fibroblastos, e sua camada mais interna, aderida à lâmina basal, é formada por células mioides achatadas e contráteis e que têm características de células musculares lisas (ver Figuras 21.4 a 21.6). As células intersticiais ou de Leydig se situam nesse tecido conjuntivo e ocupam a maior parte do espaço entre os túbulos seminíferos (ver Figuras 21.3 a 21.5).

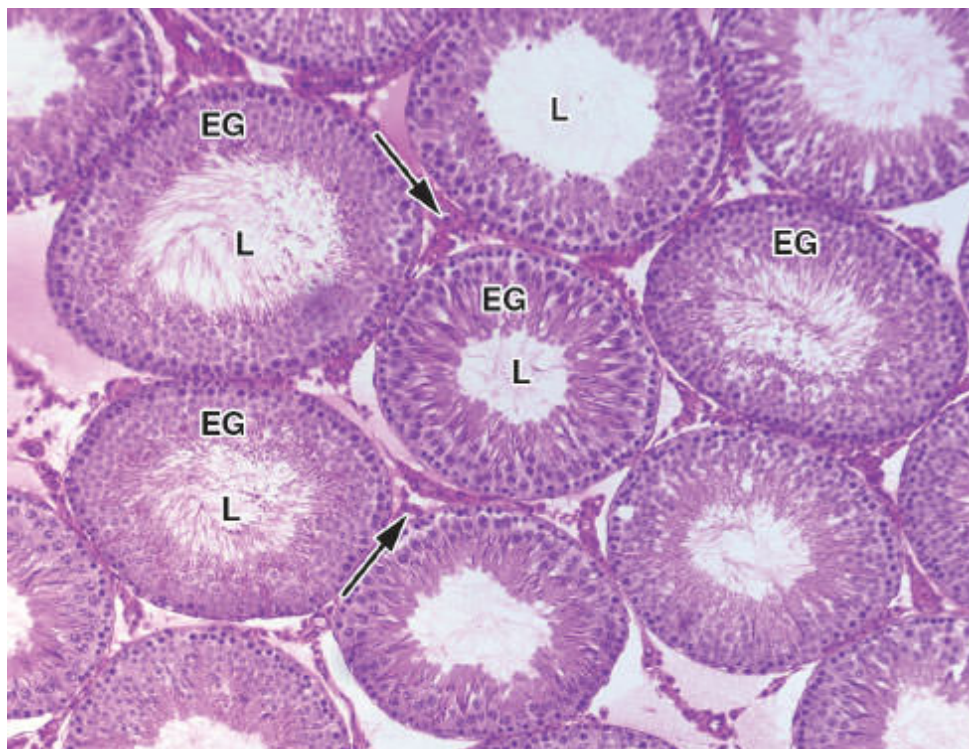



FIGURA 21.2 Túbulos seminíferos do testículo. Em alguns túbulos estão assinalados o epitélio germinativo (EG) e o lúmen dos túbulos (L). No espaço entre os túbulos existe o tecido intersticial (*setas*). (Fotomicrografia. Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

O epitélio seminífero é formado por duas populações distintas de células: as células de Sertoli e as células que constituem a linhagem espermatogênica (ver Figura 21.4). Essas duas populações têm morfologia, origem embriológica e funções bastante distintas.

As células da linhagem espermatogênica se dispõem em 4 a 8 camadas, e sua função é produzir espermatozoides. As células da linhagem espermatogênica se originaram do saco vitelino do embrião. Por volta do 5º mês de vida fetal, um pequeno grupo de células, denominadas células germinativas primordiais, migra do

saco vitelino para a gônada que está em desenvolvimento. Neste local as células proliferam e colonizam a gônada, originando células denominadas espermatogônias.

A produção de espermatozoides é chamada espermatogênese, um processo que inclui divisão celular por mitose e meiose e é seguida pela diferenciação final das células em espermatozoides, chamada espermiogênese.

► Espermatogênese

O processo começa com as espermatogônias, células relativamente pequenas, que medem aproximadamente 12 mm de diâmetro, situadas próximo à lâmina basal do epitélio germinativo (ver Figuras 21.4 a 21.6). Na puberdade, as espermatogônias iniciam um processo contínuo de divisões mitóticas e produzem sucessivas gerações de células. As células-filhas podem seguir dois caminhos: continuar se dividindo, mantendo-se como células-tronco de outras espermatogônias (chamadas espermatogônias de tipo A), ou diferenciarem-se durante sucessivos ciclos de divisão mitótica para se tornar espermatogônias de tipo B (Figura 21.7). Nas preparações histológicas comuns, não é possível distinguir os dois tipos de espermatogônias.

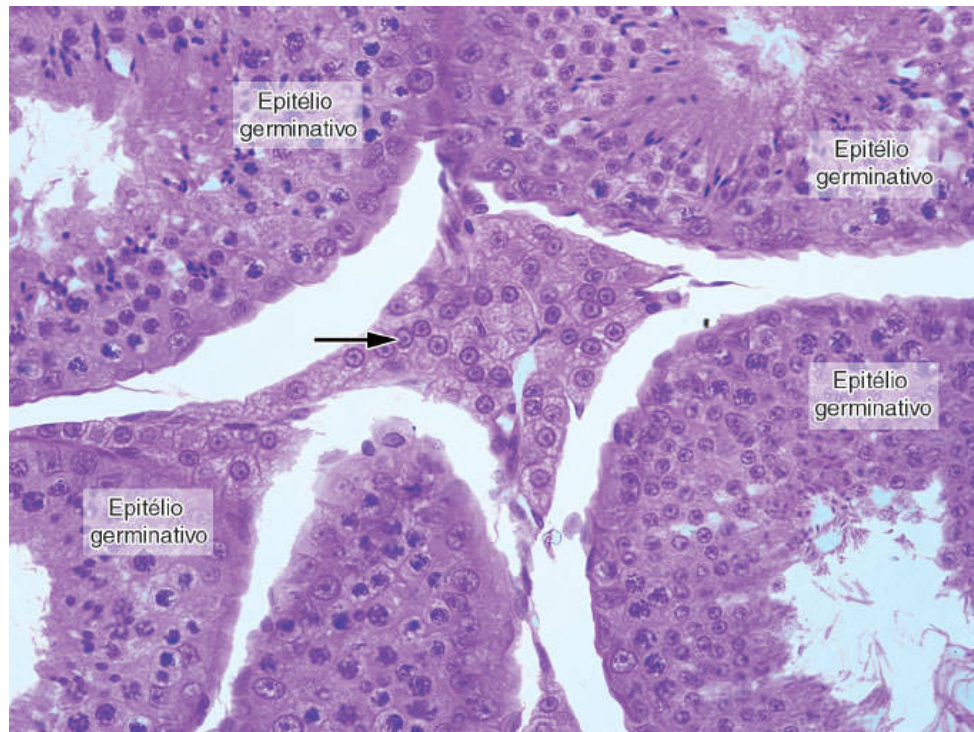



FIGURA 21.3 Túbulos seminíferos do testículo. O epitélio germinativo é espesso e sua constituição celular varia de um túbulo para outro. Um grande agrupamento de células intersticiais (células de Leydig) com citoplasma claro e núcleos redondos é observado no espaço entre os túbulos (*seta*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

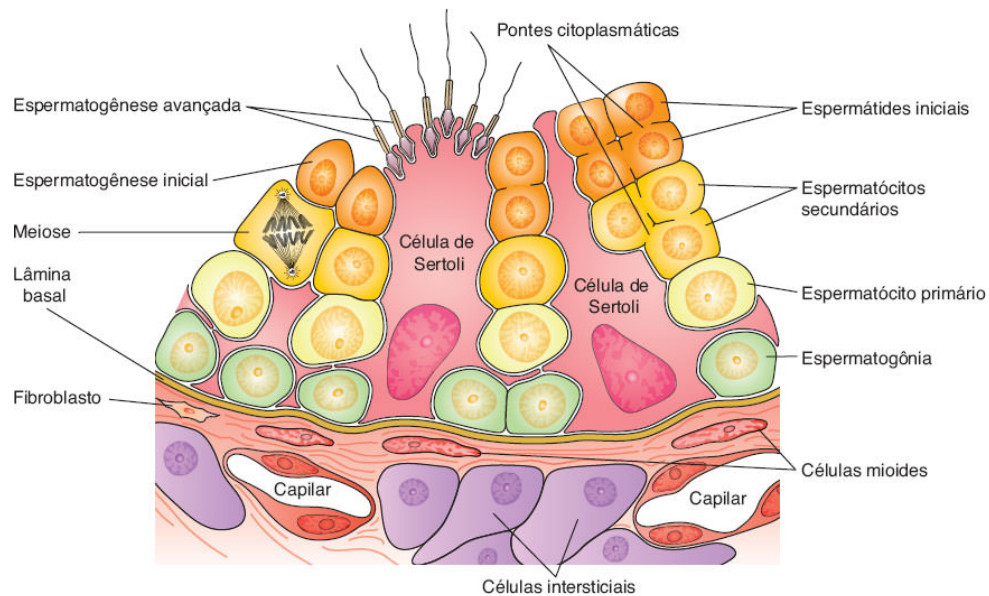



FIGURA 21.4 Desenho esquemático de um segmento da parede de um túbulo seminífero. O epitélio seminífero é formado por duas populações celulares: as várias células que constituem a linhagem espermatogênica e as células de Sertoli. A parede lateral das células de Sertoli não é regular, porém tem muitas reentrâncias em que se alojam células da linhagem espermatogênica. Em torno do túbulo há células mioides, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células intersticiais (células de Leydig).

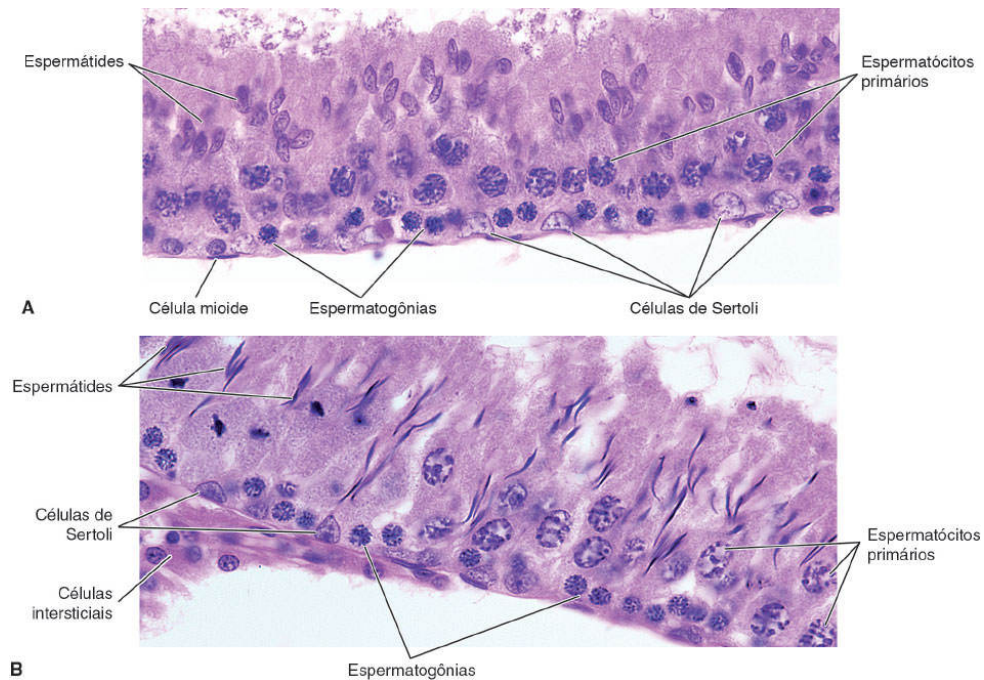



FIGURA 21.5 Alguns componentes do epitélio germinativo. As espermatogônias e espermatócitos primários são facilmente distinguíveis nos cortes histológicos. As células de Sertoli são reconhecidas pelos seus núcleos claros e às vezes angulosos, com nucléolo proeminente. **A.** Na região do túbulo seminífero mais próxima do seu lúmen, há espermátides no início de sua maturação para espermatozoides: seus núcleos são claros e ovais ou elípticos. **B.** As espermátides estão em estágio final de sua maturação: os núcleos têm cromatina densa, são bastante alongados e suas extremidades, afiladas. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

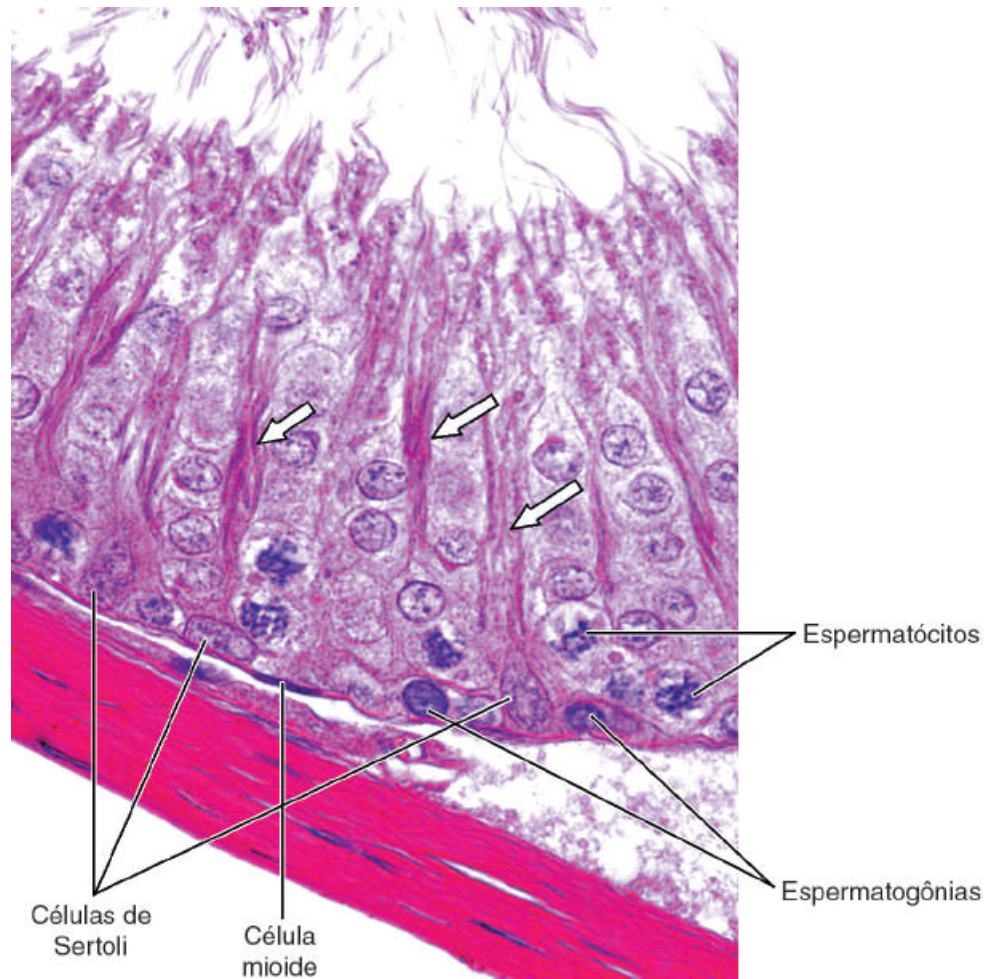



FIGURA 21.6 Alguns componentes do epitélio germinativo. Flagelos de espermátides alojadas nas células de Sertoli formam feixes (*setas*) que se projetam em direção ao lúmen do túbulo seminífero. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

As espermatogônias de tipo B passam por alguns ciclos mitóticos em que as células-filhas não se separam completamente e, ao final dessas divisões, originam espermatócitos primários (ver Figura 21.7). Estes e seus descendentes continuam unidos por pontes citoplasmáticas até o final da espermatogênese (ver Figura 21.7). Os espermatócitos primários são as maiores células da

linhagem espermatogênica e podem ser distinguidos por: (1) achados de cromossomos nos seus núcleos, pois a prófase I da meiose é muito longa; (2) sua localização próxima à lâmina basal (ver Figuras 21.4 a 21.6).

Os espermatócitos primários duplicam seu DNA e, portanto, têm 46 cromossomos e o dobro da quantidade de DNA de uma célula diploide (a célula somática habitual do organismo). Durante a anáfase da primeira divisão da meiose, os cromossomos homólogos se separam. Resultam dessa divisão duas células menores chamadas espermatócitos secundários (ver Figuras 21.4 e 21.7), que têm 23 cromossomos, porém a quantidade habitual (diploide) de DNA, uma vez que cada um de seus cromossomos é constituído por duas cromátides. Os dois espermatócitos secundários entram na segunda divisão da meiose, originando duas células, as espermátides (ver Figura 21.7), cada uma com 23 cromossomos e metade da quantidade regular de DNA (são células haploides). Dessa maneira, pela meiose, formam-se células com metade do número e da quantidade de DNA das células somáticas do organismo.

Como a prófase dos espermatócitos primários dura cerca de 22 dias, a maioria dos espermatócitos encontrada nos cortes de testículo é vista nessa fase. É difícil observar espermatócitos secundários porque essas células permanecem por um período muito curto em interfase e, logo após serem formadas, entram na segunda divisão da meiose, originando as espermátides.

PARA SABER MAIS

Natureza clonal da espermatogênese

As células-filhas resultantes das divisões das espermatogônias de tipo A se separam até que uma dessas células se torne comprometida para se transformar em uma espermatogônia de tipo B. A partir desse momento, as células que resultam da divisão dessas células não se separam completamente, mas permanecem unidas por pontes citoplasmáticas (ver Figura 21.7). Essas pontes intercelulares tornam possível a comunicação entre os espermatócitos primários e secundários e espermátides derivados de uma única espermatogônia e podem contribuir para o sincronismo dos eventos da espermatogênese. Esse detalhe pode ser importante para entender o ciclo do epitélio de túbulos seminíferos (descrito adiante). Quando o processo de maturação das espermátides é completado, a perda de citoplasma e das pontes citoplasmáticas leva à separação das espermátides.

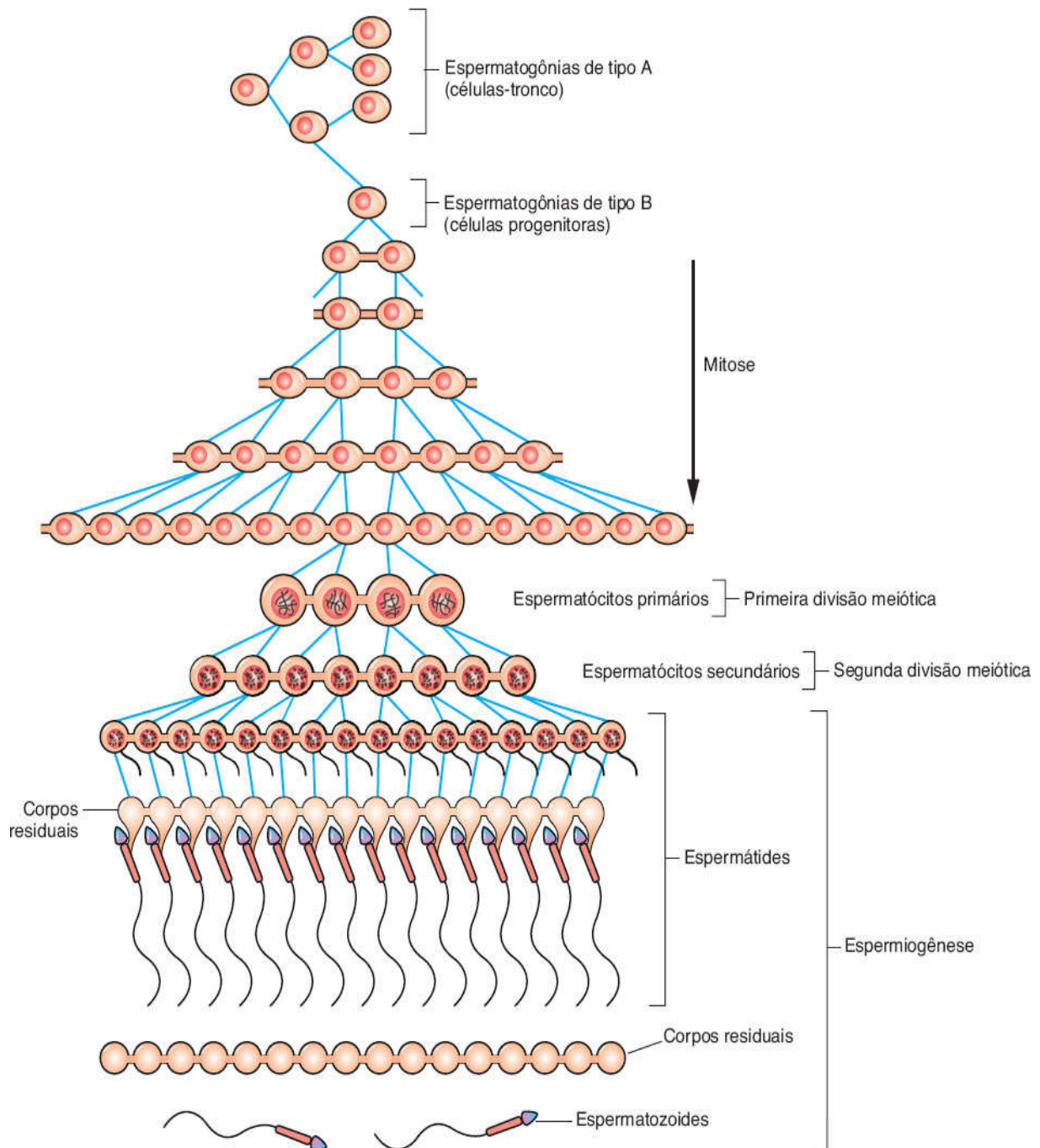



FIGURA 21.7 Este desenho esquemático mostra a natureza clonal das células germinativas. As espermatogônias de tipo A se dividem, produzindo células-filhas que continuam a se dividir. Algumas das células-filhas tornam-se comprometidas com a diferenciação em espermatogônias de tipo B e não se separam nas divisões sucessivas, permanecendo presas por pontes citoplasmáticas. Essas células, depois, entram em meiose e resultam finalmente em espermatozoides maduros. Grupos de espermatozoides são, portanto, derivados de uma única

espermatogônia de tipo B, constituindo pequenos clones de células unidas por pontes citoplasmáticas e que voltam a ser individualizadas após a perda dos corpos residuais e a maturação completa dos espermatozoides. (Adaptada de Dym e Fawcett, 1971.)

▶ Espermiogênese

Espermiogênese é o nome da fase final de produção de espermatozoides. Durante esse processo, as espermátides se transformam em espermatozoides, células altamente especializadas para transferir o DNA masculino ao ovócito. Nenhuma divisão celular ocorre durante essa transformação.

As espermátides podem ser distinguidas por: (1) seu pequeno tamanho (7 a 8 mm de diâmetro); (2) núcleos com quantidades crescentes de cromatina condensada e formas variadas, inicialmente redondas e depois cada vez mais alongadas; (3) posição perto do lúmen dos túbulos seminíferos (ver Figuras 21.4 a 21.8).

A espermiogênese é um processo complexo, que inclui: (1) formação de uma estrutura chamada acrossomo; (2) condensação e alongamento do núcleo; (3) desenvolvimento do flagelo; (4) perda da maior parte do citoplasma. O resultado final é o espermatozoide maduro, que é liberado no lúmen do túbulo seminífero. A espermiogênese pode ser dividida em três etapas – do complexo de Golgi, do acrossomo e de maturação –, descritas a seguir.

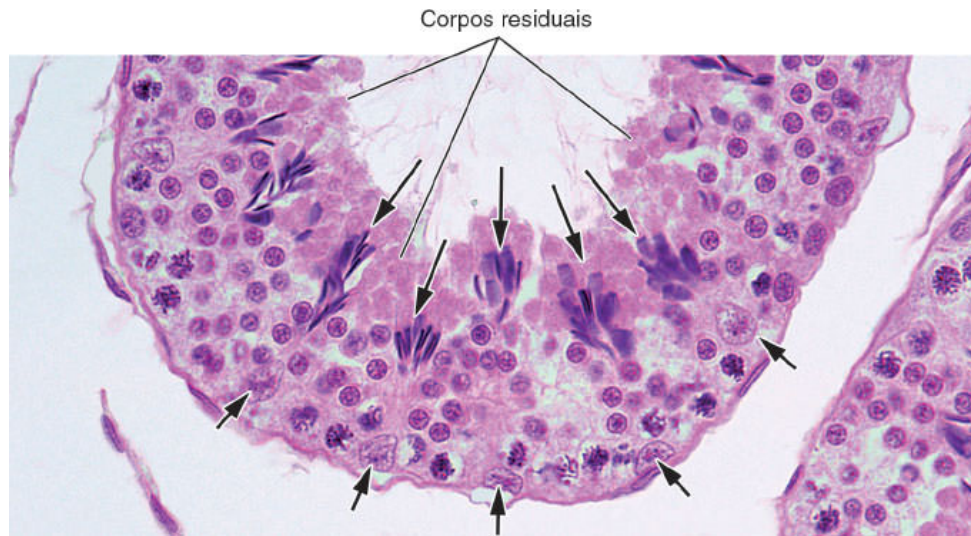



FIGURA 21.8 Alguns componentes do epitélio germinativo. Grupos de espermátides (*setas longas*) em adiantado estágio de maturação formam pequenos tufos, pois estão inseridos nas reentrâncias de células de Sertoli (*setas curtas*). Os corpos residuais são a porção de citoplasma das espermátides que é desprezada ao final da formação dos espermatozoides.

Etapa do complexo de Golgi

O citoplasma das espermátides contém um complexo de Golgi bastante desenvolvido (Figura 21.9). Pequenos grânulos PAS-positivos, chamados grânulos proacrossômicos, acumulam-se no complexo de Golgi. Depois, fundem-se para formar um único grânulo acrossômico no interior de uma vesícula limitada por membrana, chamada vesícula acrossômica (ver Figura 21.9). Os centríolos migram para perto da superfície da célula, em posição oposta à vesícula acrossômica, e iniciam a formação do axonema (o conjunto de microtúbulos que formam o eixo central de um flagelo).

Etapa do acrossomo

A vesícula e o grânulo acrossômico se estendem sobre a metade anterior do núcleo como um capuz e passam a ser chamados inicialmente de capuz acrossômico e finalmente de acrossomo (ver Figuras 21.9 e 21.10).

O acrossomo contém várias enzimas hidrolíticas, como hialuronidase, neuraminidase, fosfatase ácida e uma protease que tem atividade semelhante à da tripsina. O acrossomo, portanto, assemelha-se a um lisossomo. As enzimas são capazes de dissociar as células da *corona radiata* e de digerir a zona pelúcida, estruturas que envolvem os ovócitos.

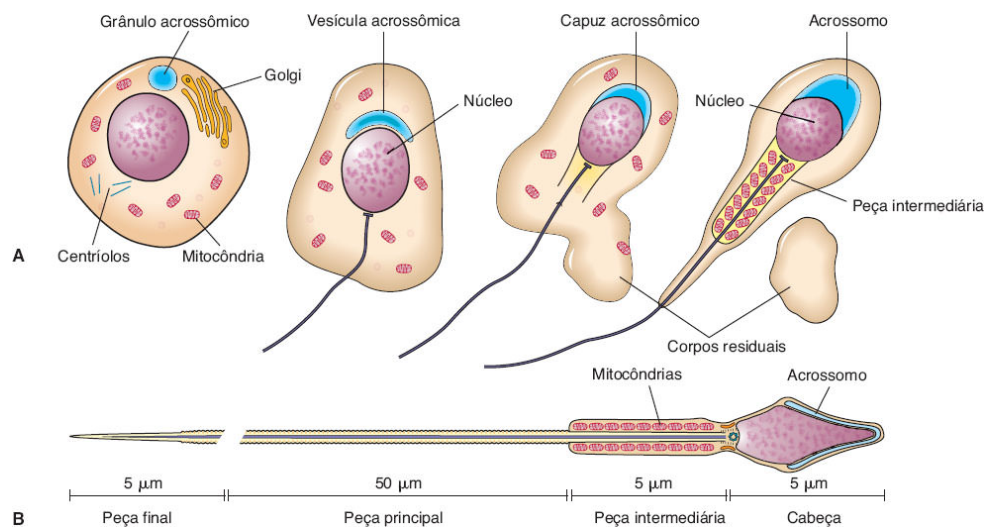



FIGURA 21.9 **A.** Principais modificações pelas quais passam as espermátides durante a espermiogênese. **B.** Principais partes de um espermatozoide maduro.

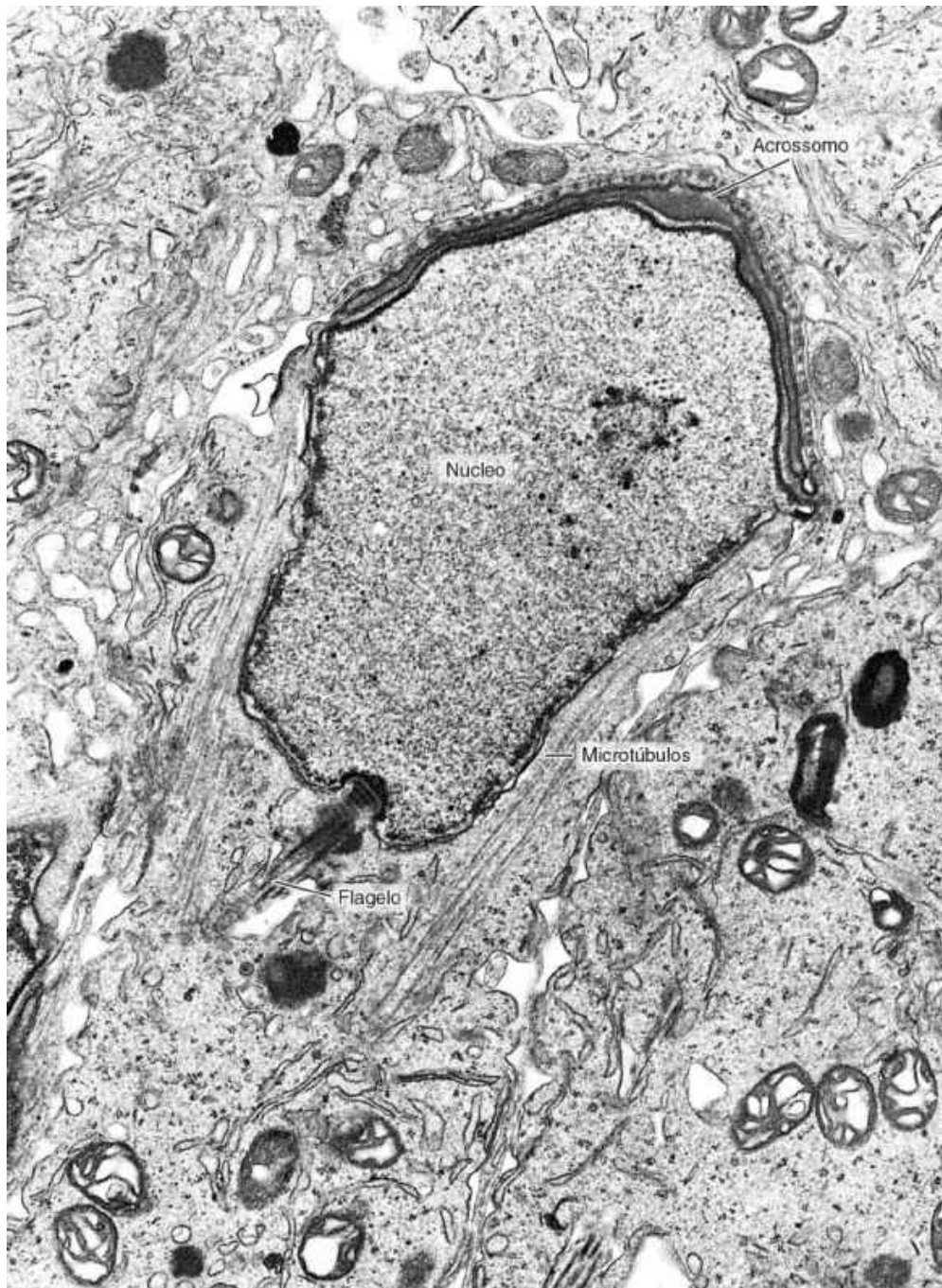



FIGURA 21.10 No centro da eletromicrografia observa-se uma espermátide com seu núcleo parcialmente recoberto pelo acrossomo e o flagelo emergindo do polo oposto. (Micrografia eletrônica. Médio aumento. Cortesia de K.R. Porter.)

Quando os espermatozoides encontram um ovócito, vários pontos da membrana externa do acrossomo se fundem com a membrana citoplasmática do espermatozoide, liberando as enzimas acrossômicas no espaço extracelular. Esse processo, chamado reação acrossômica, é um dos primeiros passos da fertilização.

O flagelo cresce a partir de um dos centríolos, enquanto mitocôndrias se acumulam ao redor da porção proximal do flagelo, chamada de peça intermediária (ver Figura 21.9). A disposição das mitocôndrias é outro exemplo da concentração dessas organelas em locais relacionados com movimento celular e alto consumo de energia. O movimento flagelar é resultado da interação de microtúbulos, trifosfato de adenosina (ATP) e dineína, uma proteína com atividade de ATPase.

Durante essa etapa final da espermiogênese, o núcleo das espermátides se torna mais alongado e condensado. O núcleo volta-se para a base do túbulo seminífero e o flagelo se projeta em seu lúmen. Como os grupos de espermátides ficam alojados em reentrâncias da célula de Sertoli (ver mais adiante), frequentemente se observam tufos de espermátides com seus flagelos voltados para o lúmen do túbulo (ver Figuras 21.6 e 21.8).

HISTOLOGIA APLICADA

Síndrome dos cílios imóveis

A síndrome dos cílios imóveis é caracterizada por espermatozoides imóveis e infertilidade. Deve-se à falta de dineína ou de outras proteínas requeridas para a motilidade ciliar e flagelar. Essa disfunção é normalmente acompanhada de infecções respiratórias crônicas, causadas pela menor motilidade dos cílios das células do epitélio respiratório.

Etapa de maturação

Uma grande parte do citoplasma das espermátides é desprendida, formando os chamados corpos residuais (ver Figura 21.8), que são fagocitados pelas células de Sertoli, e os espermatozoides são liberados no lúmen do túbulo. Espermatozoides maduros podem ser vistos nas Figuras 21.9 e 21.11.

Os espermatozoides liberados no lúmen dos túbulos são transportados ao epidídimo em um meio apropriado, o fluido testicular, produzido pelas células de Sertoli e pelas células da rede testicular. Esse fluido contém esteroides, proteínas, íons e uma proteína ligante de andrógeno que transporta testosterona.

► Células de Sertoli

As células de Sertoli são elementos essenciais para a produção de espermatozoides. Elas são piramidais, sendo que a sua superfície basal adere à lâmina basal dos túbulos, e suas extremidades apicais estão no lúmen dos túbulos.

PARA SABER MAIS

Ciclo do epitélio seminífero

A injeção experimental de 3H-timidina nos testículos de voluntários mostrou que, em humanos, as modificações que se iniciam na fase de espermatogônia e terminam com a formação de espermatozoides duram aproximadamente 64 dias.

A espermatogênese não ocorre de modo simultâneo e sincrônico quando se comparam vários túbulos seminíferos, e também não é sincronizada dentro de cada túbulo. Isso significa que, em cada pequeno local da parede dos túbulos, a espermatogênese prossegue mais ou menos independentemente das regiões adjacentes. Por causa dessa assincronia, áreas diferentes da secção de um túbulo, como também seções de túbulos diferentes, exibem fases diferentes de espermatogênese. A assincronia também explica por que são encontrados espermatozoides no lúmen de alguns túbulos seminíferos e somente são achadas espermátides em outros. Essa assincronia é resultado de um fenômeno chamado ciclo do epitélio seminífero.

Ao microscópio de luz, as células de Sertoli são reconhecidas principalmente pelos seus núcleos, que se situam na base dos túbulos seminíferos. Esses núcleos são vesiculares, claros, frequentemente angulosos ou triangulares e comumente contêm um nucléolo evidente. O citoplasma das células de Sertoli não é visto com facilidade, e, por isso, os limites dessas células são mal definidos. Uma das causas dessa dificuldade são os numerosos recessos formados na superfície das células. Esses recessos têm grande importância, pois as células da linhagem espermatogênica se alojam neles e passam pelo processo de meiose e pela maturação final que termina com a formação dos espermatozoides (ver Figuras 21.4, 21.8 e 21.12).

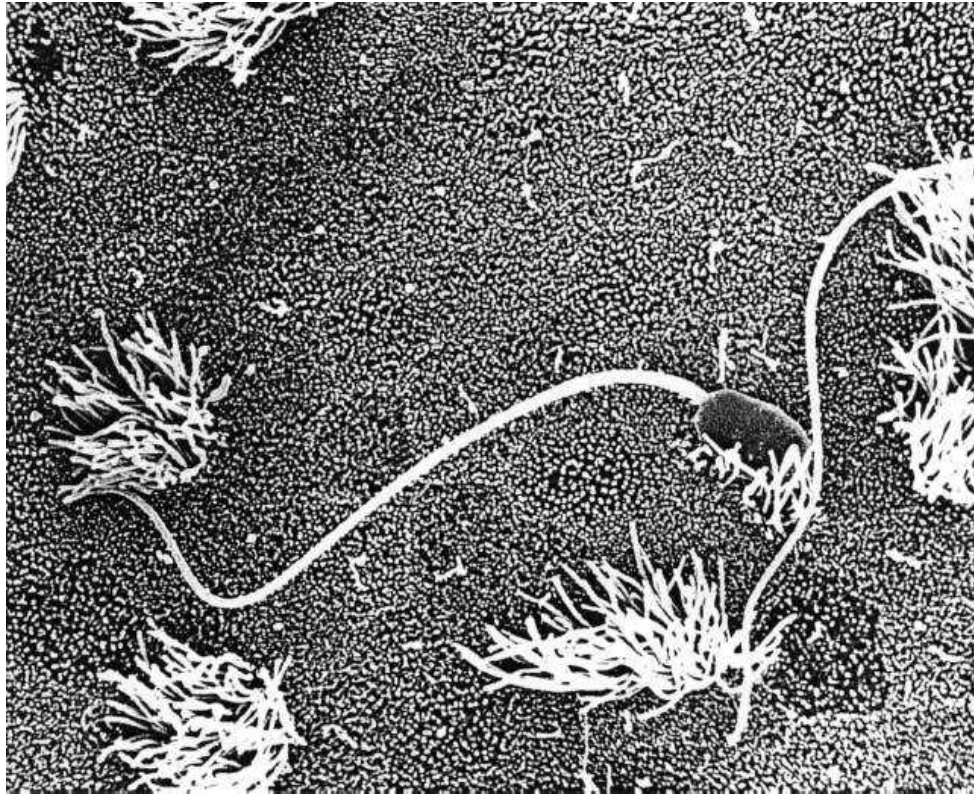



FIGURA 21.11 Espermatozoides na cavidade uterina de um roedor, observados por microscopia eletrônica de varredura. Os tufos de filamentos são cílios de células ciliadas da mucosa uterina. (Reproduzida, com autorização, de Motta et al., 1977. Società Editrice Libraria, protegido por direitos autorais [Milan]. Médio aumento.)

PARA SABER MAIS

Ultraestrutura das células de Sertoli

A microscopia eletrônica revela que as células de Sertoli contêm abundante retículo endoplasmático liso, algum retículo endoplasmático granuloso, um complexo de Golgi bem desenvolvido e numerosas mitocôndrias e lisossomos. O perfil do núcleo é frequentemente triangular e apresenta

reentrâncias; exibe pouca heterocromatina e um nucléolo proeminente.

Células de Sertoli adjacentes são unidas por junções ocludentes encontradas nas suas paredes basolaterais, formando uma barreira chamada barreira hematotesticular (ver Figura 21.12). As espermatogônias permanecem no compartimento basal situado abaixo da barreira. Esse compartimento é contínuo com o tecido conjuntivo e, portanto, comunica-se com o resto do organismo. Algumas das células que resultam da divisão de espermatogônias atravessam essas junções e ocupam o compartimento adluminal, situado sobre a barreira, e iniciam a espermatogênese. Espermatócitos e espermátides, portanto, ocupam o compartimento adluminal. Essas células se localizam em recessos das paredes laterais e do ápice das células de Sertoli, enquanto os flagelos das espermátides formam tufos que se estendem para o lúmen dos túbulos (ver Figura 21.6). Os espermatozoides são provavelmente libertados dos recessos por movimentos do ápice das células de Sertoli, com a participação de microtúbulos e microfilamentos.

As células de Sertoli em mamíferos não se dividem durante a vida sexual madura. Elas são extremamente resistentes a condições adversas como infecções, desnutrição e radiações e têm uma taxa muito melhor de sobrevivência depois dessas agressões do que as células da linhagem espermatogênica.

Funções das células de Sertoli

Suporte, proteção e suprimento nutricional dos espermatozoides em desenvolvimento

Conforme já mencionado, as células da série espermatogênica são interconectadas por pontes citoplasmáticas. Essa rede de células é apoiada fisicamente por reentrâncias do citoplasma das células de Sertoli. Como os espermatócitos, as espermátides e os espermatozoides são isolados do contato direto do plasma pela barreira hematotesticular, essas células dependem das células de Sertoli para a troca de nutrientes e metabólitos. A barreira formada pelas células de Sertoli também protege os espermatozoides de ataque imunológico (discutido a seguir).

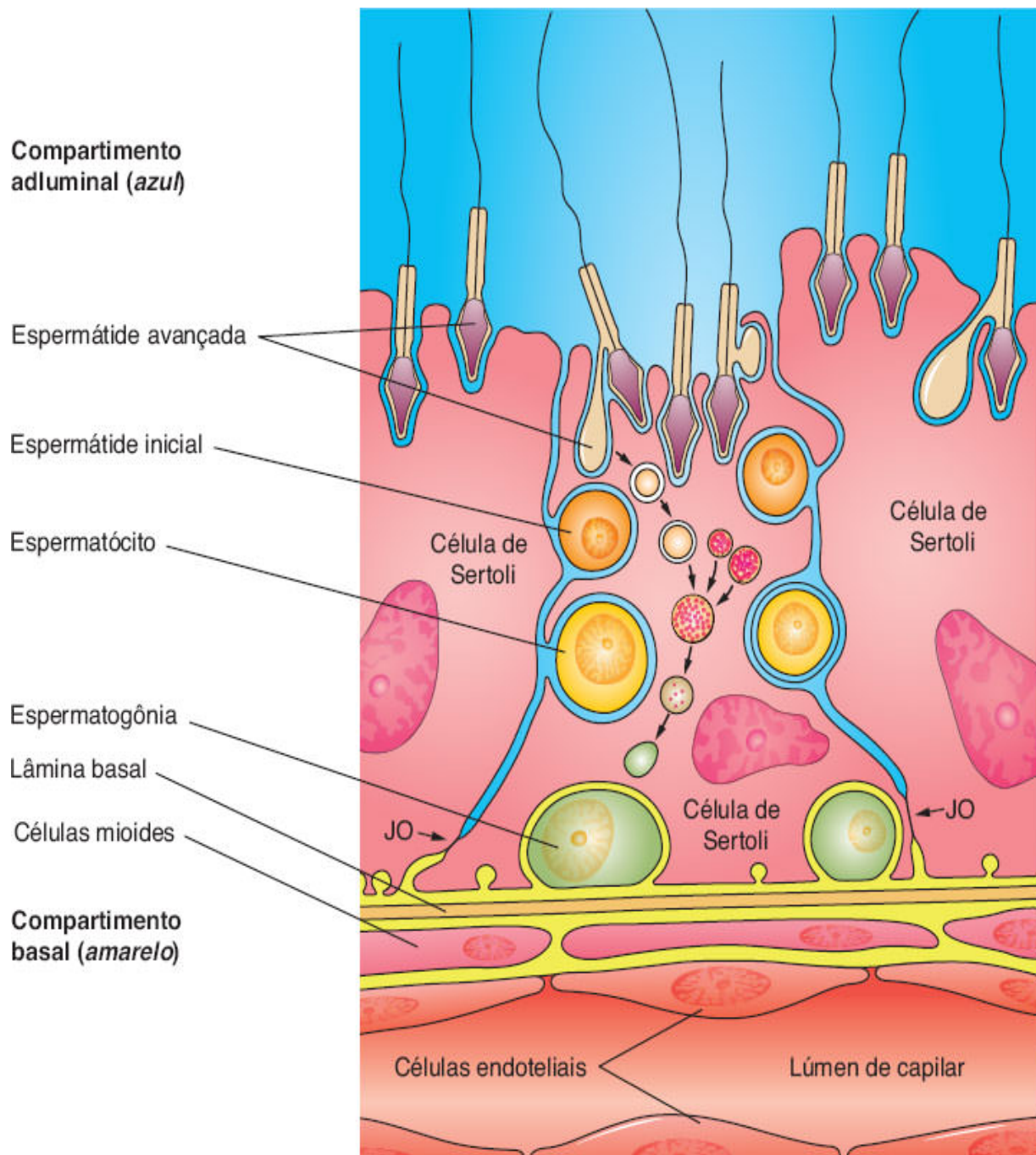



FIGURA 21.12 Barreira hematotesticular formada pelas células de Sertoli. Células de Sertoli adjacentes se prendem lateralmente por junções oclusivas (JO) que dividem o túbulo seminífero em dois compartimentos e impedem a livre passagem de substâncias entre ambos. O compartimento basal compreende o espaço intersticial e os espaços ocupados pelas espermatogônias. O segundo compartimento, chamado adluminal, compreende o lúmen do túbulo e o espaço

que se entende entre células adjacentes desde o lúmen até as junções oclusivas. Este compartimento contém espermatócitos, espermátides e espermatozoides.

Fagocitose

Durante a espermiogênese, o excesso de citoplasma das espermátides é liberado sob a forma de corpos residuais. Esses fragmentos de citoplasma são fagocitados e digeridos por células de Sertoli.

Secreção

As células de Sertoli secretam continuamente nos túbulos seminíferos um fluido que é transportado na direção dos ductos genitais e é usado para transporte de espermatozoides. A secreção de uma proteína ligante de andrógeno (ABP, do inglês *androgen-binding protein*) pelas células de Sertoli é controlada por hormônio foliculoestimulante (FSH) e por testosterona, servindo para concentrar testosterona nos túbulos seminíferos, onde ela é necessária para estimular a espermatogênese. Células de Sertoli podem converter testosterona em estradiol e também secretam um peptídio chamado inibina, que suprime a síntese e a liberação de FSH na hipófise.

Produção do hormônio antimülleriano

O hormônio antimülleriano é uma glicoproteína que age durante o desenvolvimento embrionário para promover a regressão dos ductos de Müller (ductos paramesonéfricos) em fetos do sexo

masculino e induzir o desenvolvimento de estruturas derivadas dos ductos de Wolff (ductos mesonéfricos).

Barreira hematotesticular

Os capilares sanguíneos dos testículos são do tipo fenestrado e possibilitam a passagem de moléculas grandes. No entanto, a existência de uma barreira entre o sangue e o interior dos túbulos seminíferos explica por que são achadas poucas substâncias do sangue no fluido testicular. As espermatogônias têm livre acesso a substâncias encontradas no sangue. As junções ocludentes entre as células de Sertoli, entretanto, formam uma barreira à passagem de moléculas grandes pelo espaço entre elas. Assim, as células de etapas mais avançadas da espermatogênese são protegidas de substâncias do sangue, de agentes nocivos e provavelmente de reconhecimento imunológico por linfócitos.

HISTOLOGIA APLICADA

A diferenciação de espermatogônias leva ao aparecimento de proteínas esperma-específicas nas células descendentes das gônias. Como a maturidade sexual acontece muito tempo depois do desenvolvimento da imunocompetência, células poderiam ser reconhecidas como estranhas durante a espermatogênese e poderiam provocar uma resposta imune que as destruiria. A barreira hematotesticular impediria interações de proteínas das células descendentes das espermatogônias com o sistema imune, protegendo contra uma reação autoimune. Traumatismos no testículo podem romper a barreira e fazer com que o sistema imune reconheça essas proteínas.

Fatores que influenciam a espermatogênese

Hormônios

Hormônios são os fatores mais importantes no controle da espermatogênese, a qual depende da ação do FSH e do hormônio luteinizante (LH) da hipófise sobre as células do testículo. FSH age nas células de Sertoli, promovendo a síntese e a secreção de proteína ligante de andrógeno-ABP. LH age nas células intersticiais, estimulando a produção de testosterona. Testosterona se difunde das células intersticiais para o interior do túbulo seminífero e se combina com a ABP. Dessa maneira se mantém uma alta concentração de testosterona no túbulo seminífero, condição muito importante para estimular a espermatogênese (Figura 21.13).

Temperatura

A temperatura é muito importante para o controle da espermatogênese, que só acontece a temperaturas abaixo da corporal, de 37°C. A temperatura dos testículos é de aproximadamente 35°C e é controlada por meio de vários mecanismos. Um rico plexo venoso (o plexo pampiniforme) envolve as artérias dos testículos e forma um sistema contracorrente de troca de calor, que é importante para manter a temperatura testicular. Outros fatores são a evaporação de suor da pele da bolsa escrotal, que contribui para a perda de calor, e a contração de músculos cremastéricos do cordão espermático, que tracionam os testículos em direção aos canais inguinais, nos quais a sua temperatura pode ser aumentada.

Outros fatores

Desnutrição, alcoolismo e várias substâncias levam a alterações nas espermatogônias, causando diminuição na produção de espermatozoides. Irradiações (p. ex., raios X) e sais de cádmio são bastante tóxicos para as células da linhagem espermatogênica, causando a morte dessas células e esterilidade nos indivíduos acometidos. O fármaco bussulfano age nas células germinais; quando é administrado a ratas prenhes, promove a morte das células germinais de seus fetos, os quais são estéreis, e seus túbulos seminíferos contêm apenas células de Sertoli.

HISTOLOGIA APLICADA

Falhas na descida dos testículos durante a vida fetal (criptorquidismo) mantêm esses órgãos à temperatura de 37°C, que inibe a espermatogênese. A espermatogênese pode ocorrer normalmente se os testículos forem movidos cirurgicamente para a bolsa escrotal, se não tiverem permanecido muito tempo em temperaturas altas após o início da espermatogênese. Por essa razão, é importante examinar recém-nascidos do sexo masculino para conferir se os testículos estão na bolsa escrotal. Embora a proliferação das células germinativas seja inibida pela temperatura abdominal, o mesmo não acontece com a síntese de testosterona. Isso explica por que os homens com criptorquidismo podem ser estéreis, mas desenvolvem características masculinas secundárias e alcançam ereção.

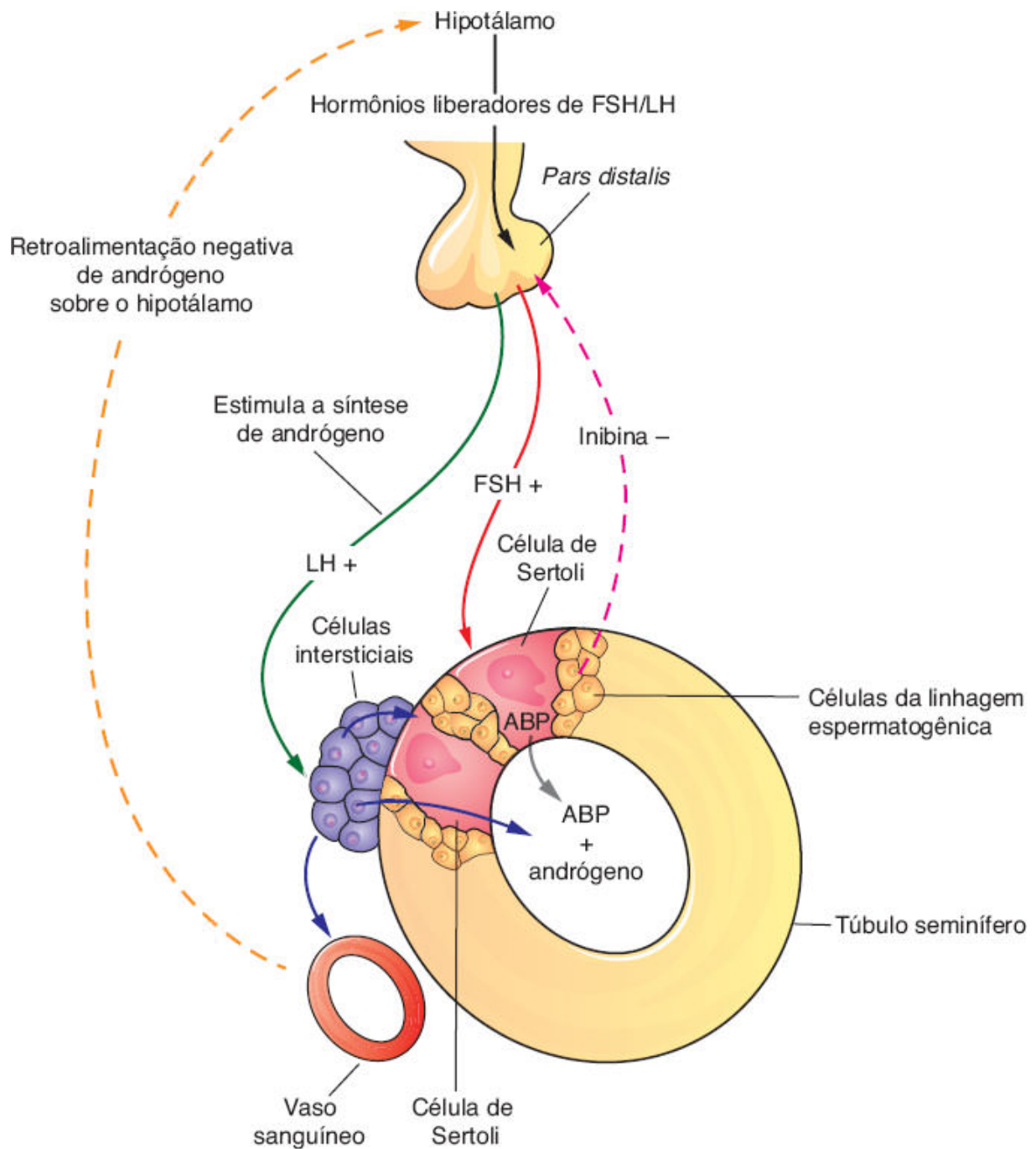



FIGURA 21.13 Controle hormonal do testículo. O hormônio luteinizante (LH) estimula as células intersticiais (de Leydig), e o hormônio foliculoestimulante (FSH) estimula as células do túbulo seminífero. Inibina, um hormônio proteico produzido pelas células de Sertoli, inibe a secreção de FSH pela hipófise. ABP: proteína ligante de andrógeno. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Bloom e Fawcett, 1975.)

► Tecido intersticial

O tecido intersticial do testículo é importante para a nutrição das células dos túbulos seminíferos, transporte de hormônios e produção de andrógenos. Os espaços entre os túbulos seminíferos do testículo são preenchidos com tecido conjuntivo, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos. Os capilares sanguíneos do testículo são fenestrados e possibilitam a passagem livre de macromoléculas, como as proteínas do sangue. O tecido conjuntivo tem vários tipos de células, que incluem fibroblastos, células conjuntivas indiferenciadas, mastócitos e macrófagos.

Durante a puberdade, torna-se mais evidente um tipo adicional de célula, arredondada ou poligonal, e que tem um núcleo central e um citoplasma eosinófilo rico em pequenas gotículas de lipídios (ver Figura 21.3): são as células intersticiais do testículo ou células de Leydig, que têm características de células produtoras de esteroides (descritas no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*). Essas células produzem a testosterona, hormônio masculino responsável pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias. A testosterona é sintetizada por enzimas encontradas em mitocôndrias e no retículo endoplasmático liso, um exemplo de cooperação entre organelas.

A atividade e o número das células intersticiais dependem de estímulo hormonal. No adulto, essas células são estimuladas pelo hormônio luteinizante da hipófise (ver Figura 21.13). Durante a gravidez humana, o hormônio gonadotrópico da placenta passa do sangue materno para o fetal, estimulando as abundantes células intersticiais dos testículos fetais a produzir andrógenos. A existência desses hormônios na gestação é necessária para a diferenciação embrionária da genitália masculina.

As células intersticiais embrionárias permanecem diferenciadas por até 4 meses de gestação e então regridem, havendo diminuição das taxas de testosterona circulante no feto. As células permanecem inativas ao longo do restante da gravidez e até o período pré-púbere, quando retomam a síntese de testosterona, estimuladas pelo hormônio luteinizante da hipófise. Tumores de células intersticiais, produtores de andrógeno, podem provocar puberdade precoce quando ocorrem em crianças.

► Ductos intratesticulares

Os ductos genitais intratesticulares se seguem aos túbulos seminíferos e conduzem espermatozoides e fluidos. Eles são os seguintes: túbulos retos, rede testicular e ductos eferentes (ver Figura 21.1).

A maioria dos túbulos seminíferos tem forma de alça, cujas extremidades continuam nos túbulos retos. Nesses túbulos, faltam as células da linhagem espermatogênica e há um segmento inicial formado somente por células de Sertoli seguido por um segmento principal revestido por um epitélio de células cuboides apoiado em uma envoltura de tecido conjuntivo denso. Os túbulos retos se continuam na rede testicular, situada no mediastino do testículo e composta por uma rede altamente anastomosada de canais revestidos por um epitélio de células cuboides.

Da rede testicular saem 10 a 20 ductos eferentes (ver Figura 21.1), formados por grupos de células epiteliais cuboides não ciliadas que se alternam com grupos de células cujos cílios batem em direção do epidídimo, conferindo a esse epitélio um característico aspecto com saliências e reentrâncias. As células não ciliadas absorvem fluido secretado pelos túbulos seminíferos, o

que, juntamente com a atividade de células ciliadas, cria um fluxo que conduz os espermatozoides para o epidídimo. Uma delgada camada de células musculares lisas orientadas circularmente existe em volta da lâmina basal do epitélio. Os ductos eferentes gradualmente se fundem para formar o ducto do epidídimo.

DUCTOS GENITAIS EXTRATESTICULARES

Os ductos genitais extratesticulares, que transportam os espermatozoides do testículo para o meato do pênis, são o ducto epididimário, o ducto deferente e a uretra.

O ducto do epidídimo ou ducto epididimário é um tubo único altamente enrolado, que mede de 4 a 6 m de comprimento (ver Figura 21.1). Juntamente com o tecido conjuntivo circunvizinho e os vasos sanguíneos, esse ducto forma o corpo e a cauda do epidídimo, uma estrutura anatômica com cápsula própria. Por ser muito enovelado, um corte do ducto do epidídimo mostra grande número de secções do tubo, dando a falsa impressão de que são muitos ductos (Figura 21.14 A).

O ducto é formado por um epitélio colunar pseudoestratificado, composto de células basais arredondadas e de células colunares (Figura 21.14 B). A superfície das células colunares é coberta por longos e ramificados microvilos de formas irregulares, chamados estereocílios. O epitélio do ducto epididimário participa da absorção e digestão dos corpos residuais das espermátides, que são eliminados durante a espermatogênese. As células epiteliais se apoiam sobre uma lâmina basal que é envolvida por células musculares lisas e por tecido conjuntivo frouxo. As contrações

peristálticas do músculo liso ajudam a mover o fluido ao longo do tubo.

A extremidade do ducto do epidídimo origina o ducto deferente, que termina na uretra prostática, onde esvazia seu conteúdo (ver Figura 21.1). O ducto deferente é caracterizado por um lúmen estreito e uma espessa camada de músculo liso (Figura 21.15). Sua mucosa forma dobras longitudinais e, ao longo da maior parte de seu trajeto, é coberta de um epitélio colunar pseudoestratificado com estereocílios. A lâmina própria da mucosa é uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas, e a camada muscular consiste em camadas internas e externas longitudinais separadas por uma camada circular. O músculo liso sofre fortes contrações peristálticas que participam da expulsão do sêmen durante a ejaculação.

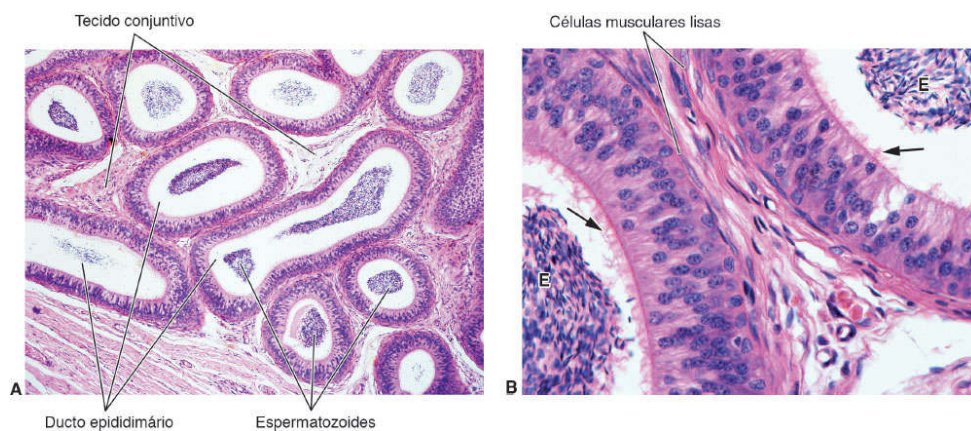



FIGURA 21.14 Corte de epidídimo. **A.** O ducto epididimário é longo e enovelado, dando a falsa impressão de que existem muitos ductos. Há muitos espermatozoides no interior do ducto. Em torno da parede do ducto há tecido conjuntivo e músculo liso. **B.** A parede do ducto epididimário é formada de epitélio pseudoestratificado colunar cujas células têm longos estereocílios (*setas*). Células musculares lisas envolvem o ducto e são importantes para impulsionar os espermatozoides (E). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

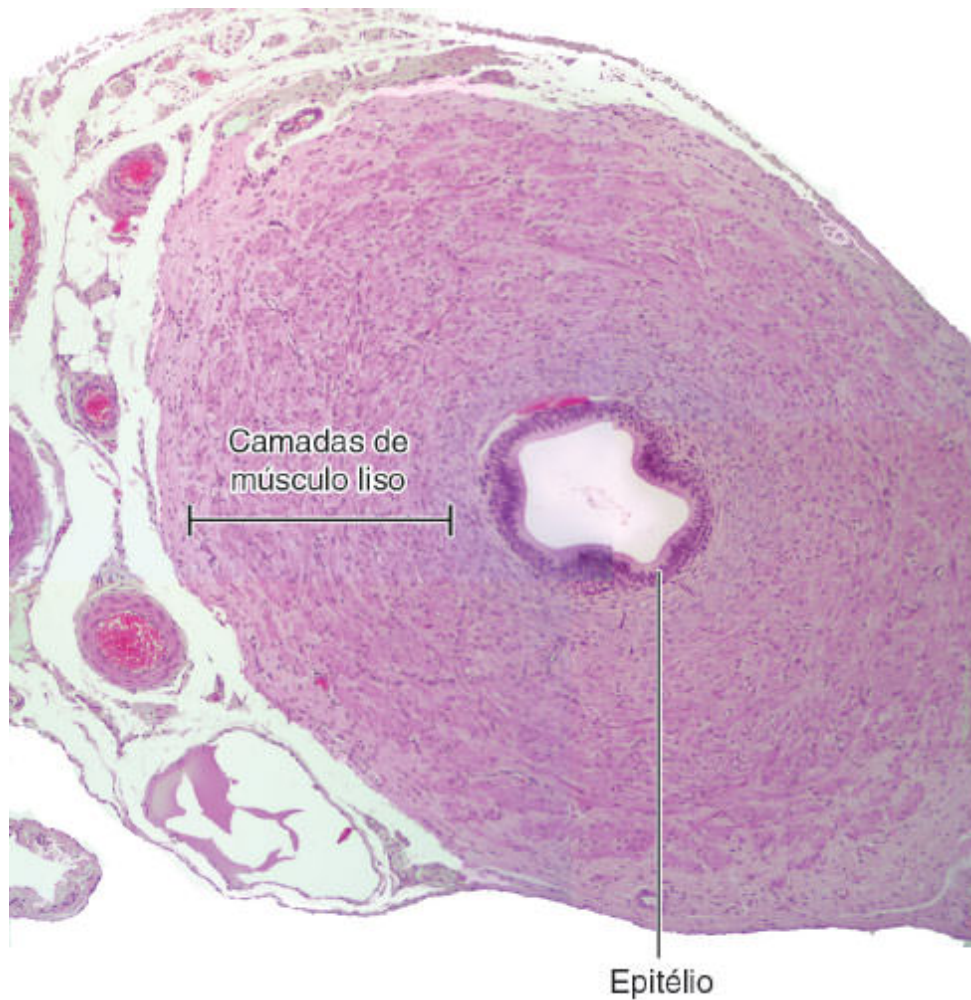



FIGURA 21.15 Secção transversal de um ducto deferente. A mucosa contém um epitélio pseudoestratificado colunar com estereocílios e uma lâmina própria. Observe espessas camadas de músculo liso. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

O ducto deferente faz parte do cordão espermático, um conjunto de estruturas que inclui ainda a artéria testicular, o plexo pampiniforme (formado por inúmeras pequenas veias) e nervos. Antes de entrar na próstata, o ducto deferente se dilata, formando uma região chamada ampola (ver Figura 21.1), na qual o epitélio é mais espesso e muito pregueado. Na porção final da ampola,

desembocam as vesículas seminais. Em seguida, o ducto deferente penetra a próstata e se abre na uretra prostática. O segmento que entra na próstata é chamado ducto ejaculatório, cuja mucosa é semelhante à do deferente, porém não é envolvida por músculo liso.

GLÂNDULAS ACESSÓRIAS

As glândulas genitais acessórias são as vesículas seminais, a próstata e as glândulas bulbouretrais, produtoras de secreções essenciais para a função reprodutiva do homem.

As vesículas seminais consistem em dois tubos muito tortuosos que, quando estendidos, medem aproximadamente 5 a 10 cm. Quando o órgão é seccionado, o mesmo tubo é observado em diversas orientações. A sua mucosa é pregueada e forrada com epitélio cuboide ou pseudoestratificado colunar (Figura 21.16). As células epiteliais são ricas em grânulos de secreção, semelhantes aos encontrados em células que sintetizam proteínas (ver Capítulo 4). A lâmina própria é rica em fibras elásticas e é envolvida por uma espessa camada de músculo liso.

As vesículas seminais não são reservatórios para espermatozoides. Elas são glândulas que produzem uma secreção amarelada que contém substâncias importantes para os espermatozoides, como frutose, citrato, inositol, prostaglandinas e várias proteínas. Carboidratos produzidos pelas glândulas acessórias do sistema genital masculino e secretados no líquido seminal constituem fonte energética para a motilidade dos espermatozoides. O monossacarídio frutose é o mais abundante desses carboidratos. Setenta por cento do volume de ejaculado

humano se origina nas vesículas seminais. A altura das células epiteliais das vesículas seminais e o grau da atividade secretora da glândula dependem dos níveis circulantes de testosterona.

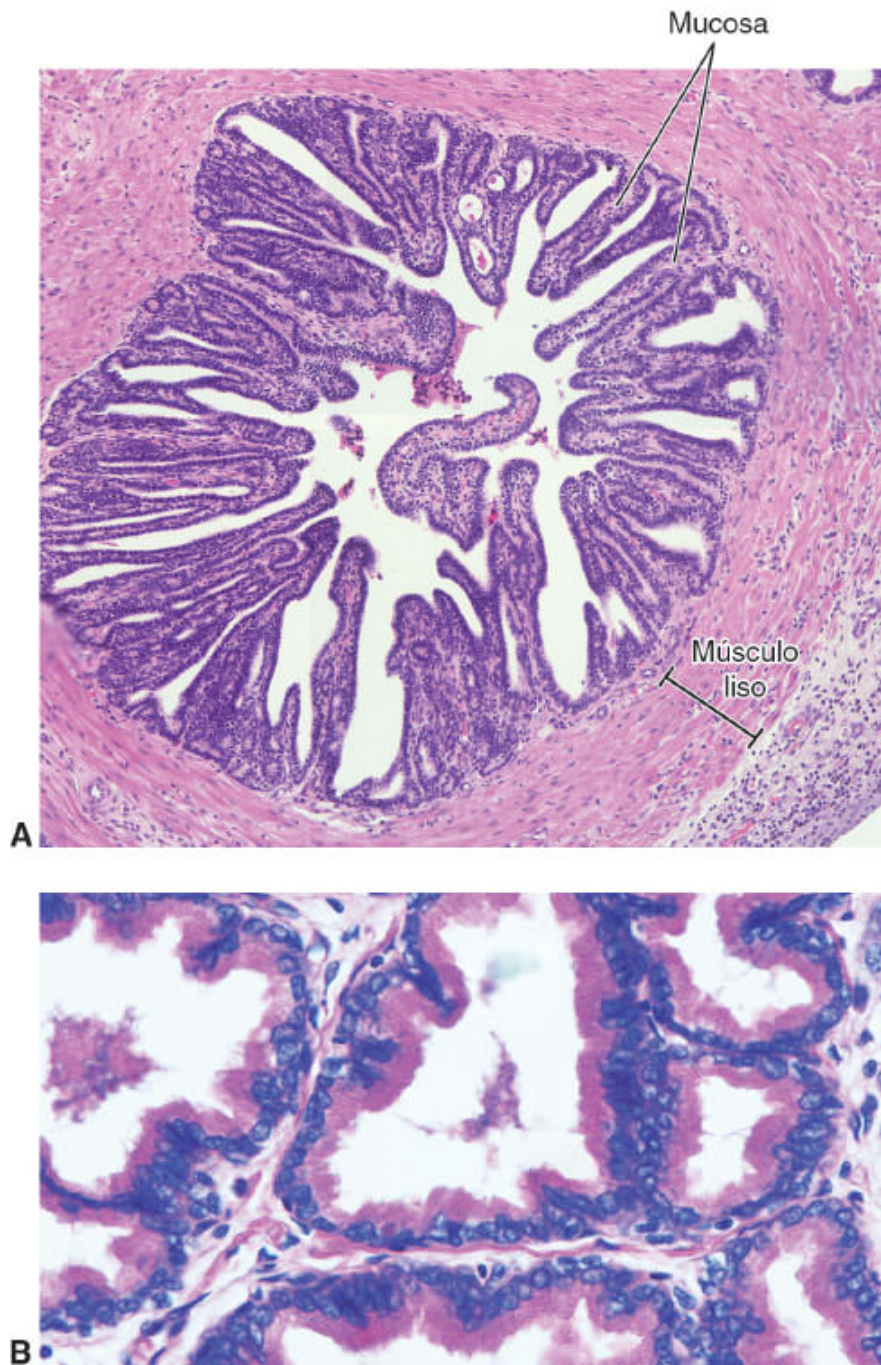



FIGURA 21.16 Vesícula seminal. **A.** A imagem é de um trecho da vesícula seminal, um túbulo tortuoso que tem muitas pregas da mucosa. **B.** Detalhe do

epitélio da vesícula seminal, o qual, em alguns locais, é simples cúbico e, em outros, simples colunar, chegando a pseudoestratificado. (Fotomicrografias. HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A próstata é um conjunto de 30 a 50 glândulas tubuloalveolares ramificadas que envolvem uma porção da uretra chamada uretra prostática (ver Figura 21.1). A próstata tem três zonas distintas: a zona central (cerca de 25% do volume da glândula), a zona de transição e a zona periférica (cerca de 70% da glândula); seus ductos desembocam na uretra prostática (Figuras 21.17 e 21.18).

As glândulas tubuloalveolares da próstata são formadas por um epitélio cuboide alto ou pseudoestratificado colunar (Figura 21.19). Um estroma fibromuscular cerca as glândulas. A próstata é envolvida por uma cápsula fibroelástica rica em músculo liso. Septos dessa cápsula penetram a glândula e a dividem em lóbulos, que não são facilmente percebidos em um adulto.

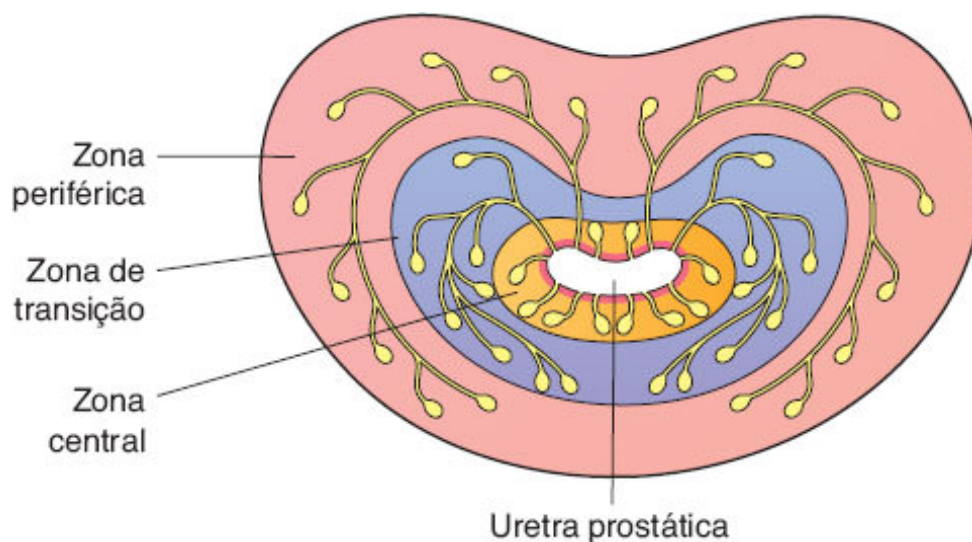



FIGURA 21.17 Este esquema de uma próstata mostra a distribuição de suas glândulas em três zonas. Os ductos glandulares se abrem na uretra.

Uretra prostática

Glândulas da zona central

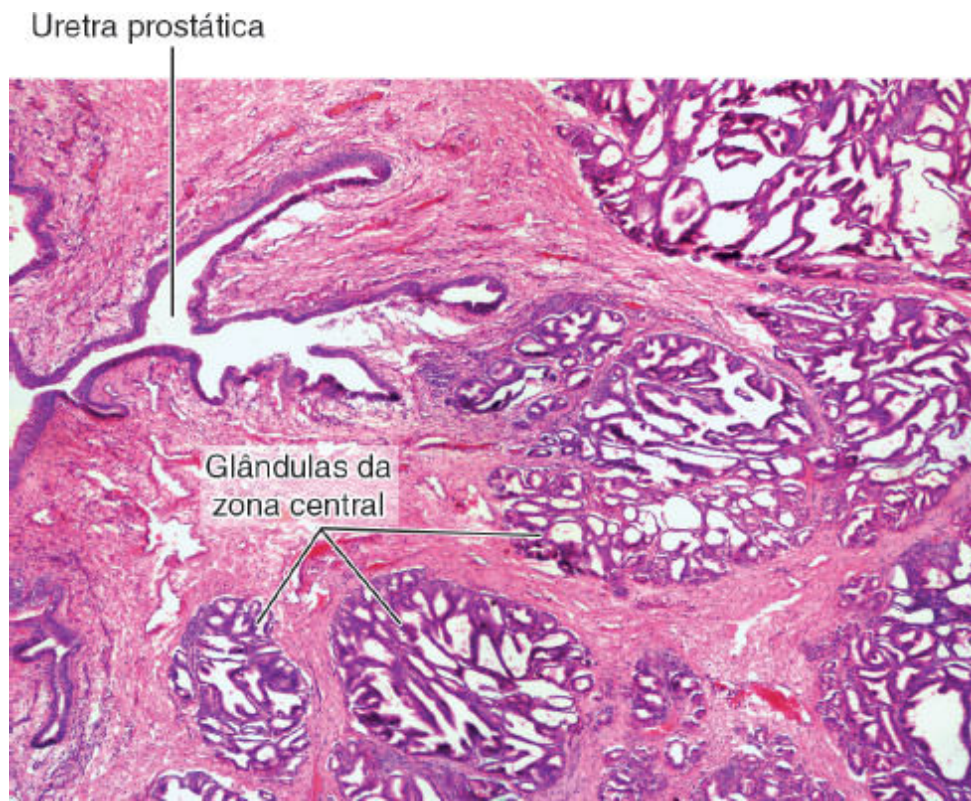



FIGURA 21.18 Porção da região central da próstata em secção transversal à uretra prostática. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

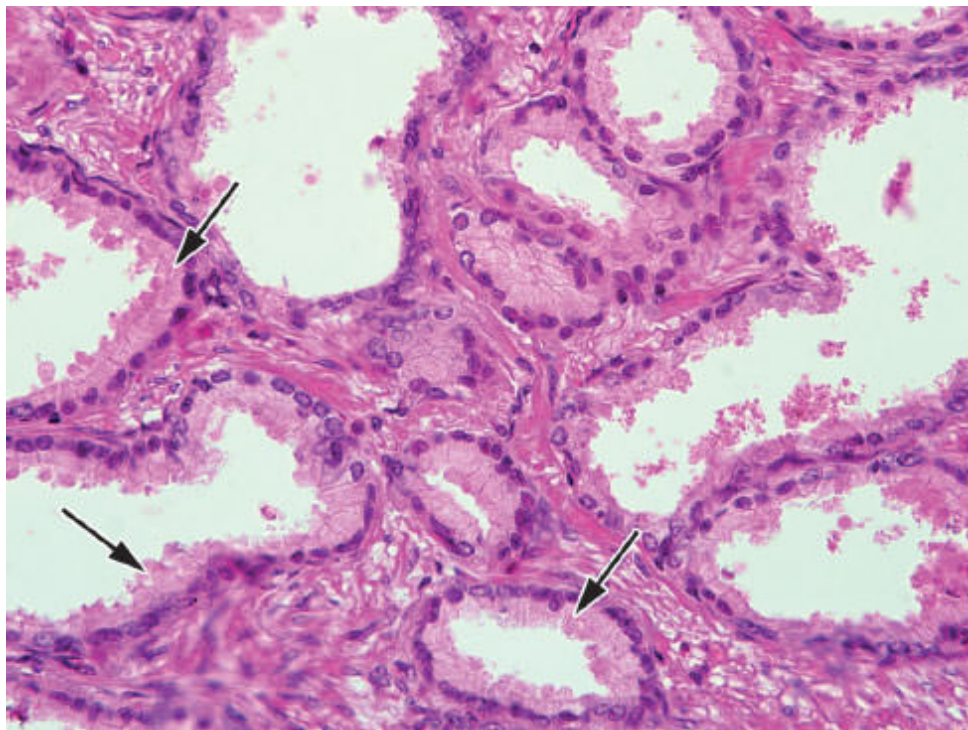



FIGURA 21.19 Epitélio das glândulas tubuloalveolares da próstata (*setas*) constituído de células cuboides ou colunares. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

A hipertrofia prostática benigna (também denominada hiperplasia prostática benigna) é um aumento do volume da próstata que ocorre em 50% dos homens de mais de 50 anos e em 95% dos homens com mais de 70 anos. A zona de transição é o local onde geralmente se origina essa condição. Pode causar a obstrução da uretra, levando a sintomas clínicos em 5 a 10% dos casos.

Os tumores prostáticos malignos são a segunda principal causa de mortes por câncer em homens no Brasil e nos EUA.

Ocorrem principalmente na zona periférica do órgão. Um dos produtos da próstata, o antígeno específico da próstata (PSA, do inglês *prostate specific antigen*), é secretado no sangue, e sua concentração no soro frequentemente está elevada quando há tumores malignos, o que pode ser usado para diagnóstico e, principalmente, controle de tratamento do tumor.

As glândulas produzem secreção e a armazenam para expulsá-la durante a ejaculação. Da mesma maneira como a vesícula seminal, a estrutura e a função da próstata são reguladas por testosterona.

Pequenos corpos esféricos formados por glicoproteínas, medindo 0,2 a 2 mm de diâmetro e frequentemente calcificados, são frequentemente observados no lúmen de glândulas da próstata de adultos. Eles são chamados concreções prostáticas ou *corpora amylacea*. Sua quantidade aumenta com a idade, porém seu significado não é conhecido.

As glândulas bulbouretrais (as glândulas de Cowper), que medem de 3 a 5 mm de diâmetro, situam-se na porção membranosa da uretra, na qual lançam sua secreção (ver Figura 21.1). Elas são glândulas tubuloalveolares, revestidas por um epitélio cúbico simples secretor de muco. Células musculares esqueléticas e lisas são encontradas nos septos que dividem a glândula em lóbulos. O muco secretado é claro e age como lubrificante.

PÊNIS

Os componentes principais do pênis são a uretra e três corpos cilíndricos de tecido erétil, sendo este conjunto envolvido por pele. Dois desses cilindros – os corpos cavernosos do pênis – estão localizados na parte dorsal do pênis. O terceiro, localizado ventralmente, é chamado corpo cavernoso da uretra ou corpo esponjoso e envolve a uretra. Na sua extremidade distal ele se dilata, formando a glande do pênis (ver Figura 21.1). A maior parte da uretra peniana é revestida por epitélio pseudoestratificado colunar, que na glande se transforma em estratificado pavimentoso. Glândulas secretoras de muco (glândulas de Littré) são encontradas ao longo da uretra peniana.

O prepúcio é uma dobra retrátil de pele que contém tecido conjuntivo com músculo liso em seu interior. Glândulas sebáceas são encontradas na dobra interna e na pele que cobre a glande.

Os corpos cavernosos são envolvidos por uma camada resistente de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea (Figura 21.20). O tecido erétil que compõe os corpos cavernosos do pênis e da uretra tem uma grande quantidade de espaços venosos separados por trabéculas de fibras de tecido conjuntivo e células musculares lisas. A ereção do pênis é um processo hemodinâmico controlado por impulsos nervosos sobre o músculo liso das artérias do pênis e sobre o músculo liso das trabéculas que cercam os espaços vasculares dos corpos cavernosos. No estado flácido, o fluxo de sangue no pênis é pequeno, mantido pelo tônus intrínseco da musculatura lisa e por impulsos contínuos de inervação simpática. A ereção ocorre quando impulsos vasodilatadores do parassimpático causam o relaxamento da musculatura dos vasos penianos e do músculo liso dos corpos cavernosos. A vasodilatação também se associa à concomitante inibição de impulsos vasoconstritores do simpático. A abertura das artérias penianas e

dos espaços cavernosos aumenta o fluxo de sangue, que preenche os espaços cavernosos, produzindo a rigidez do pênis. A contração e o relaxamento dos corpos cavernosos dependem da taxa de cálcio intracelular, que, por sua vez, é modulada por monofosfato de guanosina (GMP). Após a ejaculação e o orgasmo, a atividade parassimpática é reduzida, e o pênis volta a seu estado flácido.

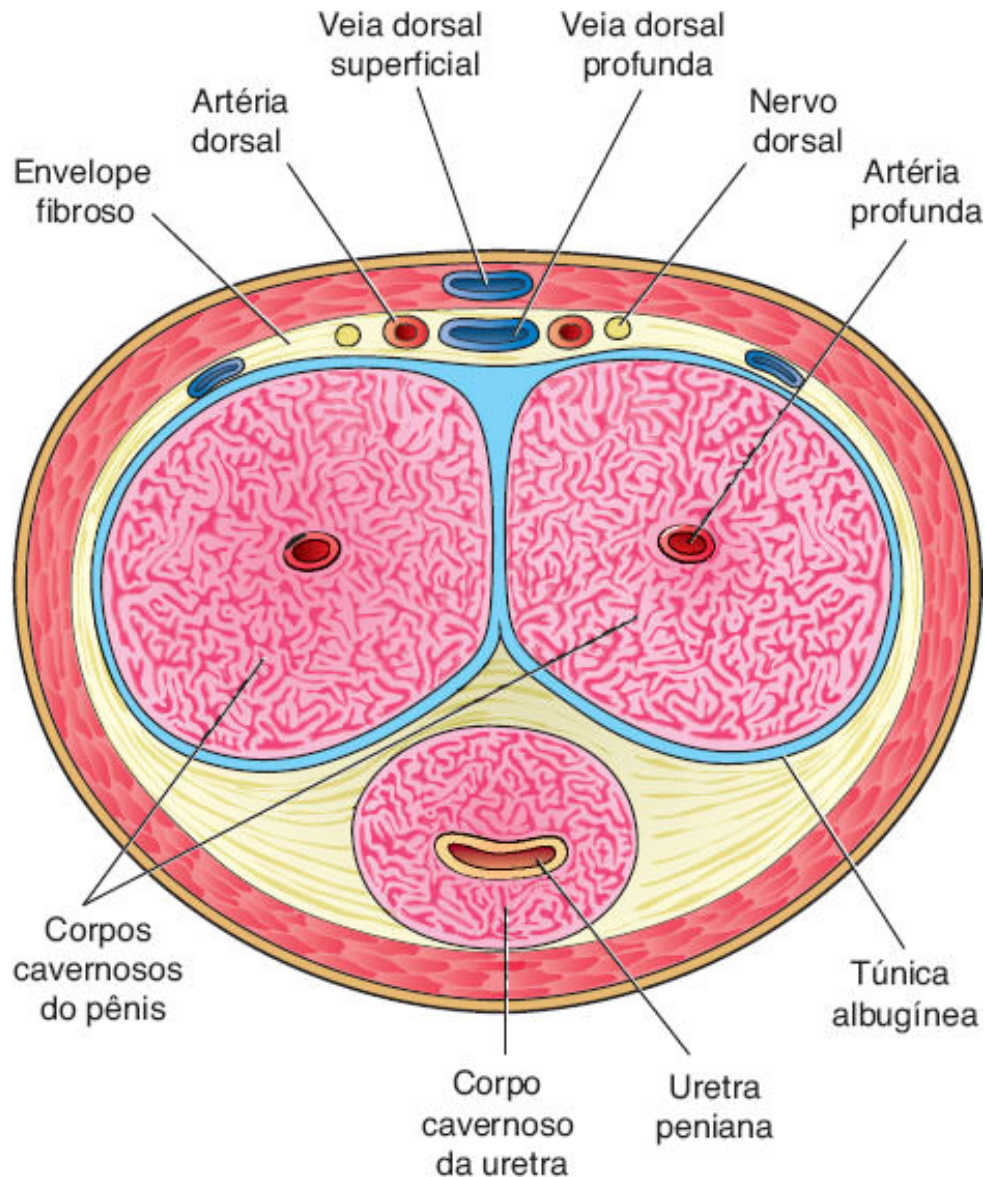



FIGURA 21.20 Esquema de um corte transversal de pênis.

HISTOLOGIA APLICADA

Os novos fármacos desenvolvidos para tratamento de disfunção erétil do pênis agem sobre uma fosfodiesterase observada nos corpos cavernosos, que regula nucleotídios cíclicos como o GMP.

BIBLIOGRAFIA

Afzelius BA, Eliasson R, Johnsen O et al. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. J Cell Biol. 1975; 66:225-32.

Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 10. ed. Philadelphia: Saunders; 1975.

Bonkhoff H, Remberger K. Morphogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth. Pathol Res Pract. 1995; 191:833-5.

Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison’s principles of internal medicine. 15. ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Dail WG. Autonomic control of penile erectile tissue. Exp Brain Res. 1987; 16:340-4.

Dym M, Fawcett DW. Further observations on the numbers of spermatogonia, spermtocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis. Biol Reprod. 1971; 4(2):195-215.

Fawcett DW. The mammalian spermatozoon. Dev Biol. 1975; 44:394-436.

Hafez ESE, Spring-Mills E (Eds.). Accessory glands of the male reproductive tract. Ann Arbor: Ann Arbor Science Publishers; 1979.

Johnson AD, Gomes WR (Eds.). The testis. Vols. 1 a 4. New York: Academic Press; 1970-1977.

McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988; 12:619-33.

Motta P, Andrews PM, Porter KR. Microanatomy of cells and tissue surfaces: an atlas of scanning electron microscopy. Philadelphia: Lea & Febiger; 1977.

Tindall DJ, Rowley DR, Murthy L et al. Structure and biochemistry of the Sertoli cell. Int Rev Cytol. 1985; 94:127-49.

Trainer TD. Histology of the normal testis. Am J Surg Pathol. 1987; 11:797-809.

Questões múltipla escolha

1) Assinale a alternativa incorreta:

a) A testosterona é importante para a espermatogênese, para a diferenciação sexual durante as fases embrionária e fetal, e para o controle de secreção de gonadotropinas

b) A túnica albugínea é uma cápsula de tecido conjuntivo denso, da qual partem septos incompletos que dividem o testículo em lóbulos

c) Cada lóbulo do testículo é formado por no máximo quatro túbulos seminíferos, que são formados por um tecido epitelial enovelado dentro do tecido conjuntivo

d) Durante o desenvolvimento, os testículos se formam na parede ventral da cavidade abdominal, na qual se alojam dentro da bolsa escrotal

e) Os espermatozoides são produzidos no epitélio germinativo, que é formado por dois tipos celulares: as células de Sertoli e as células da linhagem espermatogênica

2) A espermatogênese é um processo que envolve os seguintes eventos:

a) Na puberdade as espermatogônias se dividem por mitose e originam as células tipo A, que mantêm a linhagem de células-tronco, e as células tipo B

b) As espermatogônias do tipo B diferenciam-se em espermatócitos primários, que entram em meiose, e permanecem na prófase por cerca de 22 dias

c) Ao final do processo de meiose há formação de espermatócitos secundários

d) Espermatócitos secundários são formados ao final da meiose I, e entram na meiose II, da qual resultam as espermátides

e) Ao final do processo ocorre redução do número de cromossomos e do conteúdo de DNA: de 46 (4N) para 23 (2N)

3) Quais etapas podem ser associadas a espermiogênese?

a) Etapa do complexo de Golgi, na qual essa organela finaliza a síntese de glicoproteínas importantes para o funcionamento do espermatozoide

b) Etapa do complexo de Golgi, na qual grânulos acumulam-se no Golgi, fundem-se e ficam envoltos por uma membrana, formando a vesícula acrossomal

c) Condensação e alongamento do núcleo, formação do flagelo, constituição do acrossomo

d) Aumento do volume celular

e) Desprendimento de parte do citoplasma, quebra das pontes citoplasmáticas e liberação dos espermatozoides no lúmen

4) As células de Sertoli são:

a) Piramidais e se estendem da lâmina basal ao lúmen dos túbulos seminíferos

b) Unidas por junções de oclusão, que determinam compartimentos e estabelecem a barreira hematotesticular

c) Isoladas em termos de comunicação química intercelular

d) Importantes para a nutrição e o metabolismo das espermátides, espermatócitos e espermatozoides, que se encontram no compartimento adluminal

e) Secretoras e fagocíticas

5) Assinale as alternativas incorretas:

a) O controle hormonal da espermatogênese envolve a ação de LH sobre as células intersticiais e FSH sobre as células de Sertoli

b) As células intersticiais produzem testosterona, enquanto as células de Sertoli produzem uma proteína ligante para a testosterona e inibina

c) A temperatura não é um fator importante para a espermatogênese

d) O tecido intersticial é formado por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e células especiais denominadas intersticiais

e) A atividade das células intersticiais é importante durante o período pré-púbere, uma vez que os hormônios produzidos determinam a diferenciação da genitália masculina

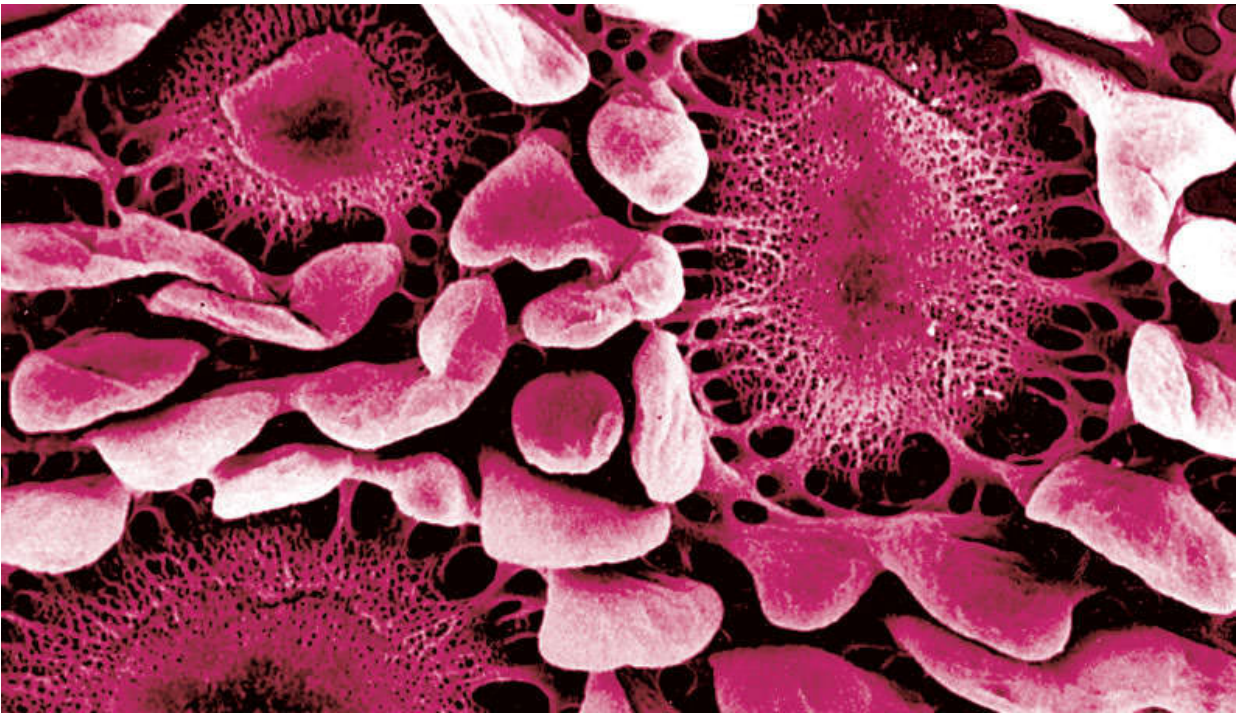
6) Quais alternativas podem ser corretamente relacionadas ao trajeto dos espermatozoides?

a) Os túbulos seminíferos terminam nos túbulos retos, que se continuam com a rede testicular, de onde saem os ductos eferentes, os quais desembocam no ducto do epidídimo

b) Ao longo dos túbulos de condução, o epitélio vai se alterando e células cuboides se alternam com grupos de células ciliadas, até que no epidídimo o epitélio se torna pseudoestratificado com estereocílios

c) Do epidídimo os espermatozoides entram diretamente na uretra prostática

d) A uretra prostática está associada a glândulas acessórias: vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais

e) Uretra peniana, revestida por epitélio pseudoestratificado seguido de epitélio estratificado pavimentoso, corpos cavernosos do pênis e corpo esponjoso

22 SISTEMA GENITAL FEMININO

INTRODUÇÃO

O sistema genital feminino é formado por dois ovários, duas tubas uterinas, o útero, a vagina e a genitália externa (Figura 22.1). Suas funções são: (1) produzir gametas femininos (ovócitos); (2) manter um ovócito fertilizado durante seu desenvolvimento completo ao longo das fases embrionária e fetal até o nascimento; e (3) produzir hormônios sexuais que controlam

órgãos do sistema genital e têm influência sobre outros órgãos do corpo.

A partir da menarca, época em que ocorre a primeira menstruação, o sistema reprodutor sofre modificações cíclicas em sua estrutura e em sua atividade funcional, controladas por mecanismos neuro-humorais. A menopausa é um período variável durante o qual as modificações cíclicas se tornam irregulares e acabam cessando. No período de pós-menopausa há uma lenta involução do sistema reprodutor. Embora as glândulas mamárias não pertençam ao sistema genital, elas também serão estudadas, porque sofrem mudanças diretamente conectadas com o estado funcional do sistema reprodutor.

OVÁRIOS

Os ovários têm a forma de amêndoas e medem aproximadamente 3 cm de comprimento, 1,5 cm de largura e 1 cm de espessura (Figuras 22.2 e 22.3). A sua superfície é coberta por um epitélio pavimentoso ou cúbico simples, o epitélio germinativo (Figuras 22.4 e 4.15, no Capítulo 4, *Tecido Epitelial*). Sob o epitélio germinativo há uma camada de tecido conjuntivo denso, a túnica albugínea, que é responsável pela cor esbranquiçada do ovário. Abaixo da túnica albugínea, há uma região denominada cortical, na qual predominam os folículos ovarianos. Folículo é o conjunto do ovócito e das células que o envolvem. Os folículos se localizam no tecido conjuntivo (estroma) da região cortical, o qual contém fibroblastos dispostos em um arranjo muito característico, formando redemoinhos. Esses fibroblastos respondem a estímulos hormonais de um modo diferente dos fibroblastos de outras

regiões do organismo. A parte mais interna do ovário é a região medular, que contém tecido conjuntivo frouxo com um rico leito vascular. O limite entre a região cortical e a medular não é muito distinto (ver Figura 22.3).

► Desenvolvimento inicial do ovário

Ao fim do primeiro mês de vida embrionária, uma pequena população de células germinativas primordiais migra do saco vitelino até os primórdios gonadais, onde as gônadas estão começando a se desenvolver. Nas gônadas, no sexo feminino, essas células se dividem e se transformam nas ovogônias, que são equivalentes às espermatogônias do testículo. A divisão é tão intensa que, no segundo mês de vida intrauterina, há cerca de 600 mil ovogônias e, em torno do quinto mês, há mais de 7 milhões.

A partir do terceiro mês, as ovogônias começam a entrar na prófase da primeira divisão meiótica, mas param na fase de diplóteno e não progridem para as outras fases da meiose. Essas células constituem os ovócitos primários (equivalentes aos espermatócitos primários) e são envolvidas por uma camada de células achatadas chamadas de células foliculares. Antes do sétimo mês de gravidez, a maioria das ovogônias se transformou em ovócitos primários; porém, muitos ovócitos primários são perdidos por um processo degenerativo denominado atresia. Como consequência, no período da puberdade o número de ovócitos existentes nos ovários é reduzido para aproximadamente 300 mil. A atresia continua pelo restante da vida reprodutiva da mulher, de modo que, aos 40 a 45 anos, restam aproximadamente oito mil ovócitos. Como geralmente só um ovócito é liberado pelos

ovários em cada ciclo menstrual (a duração mais comum é em torno de 28 dias) e a vida reprodutiva dura de 30 a 40 anos, são liberados por uma mulher somente cerca de 450 ovócitos. Todos os outros degeneram por atresia.

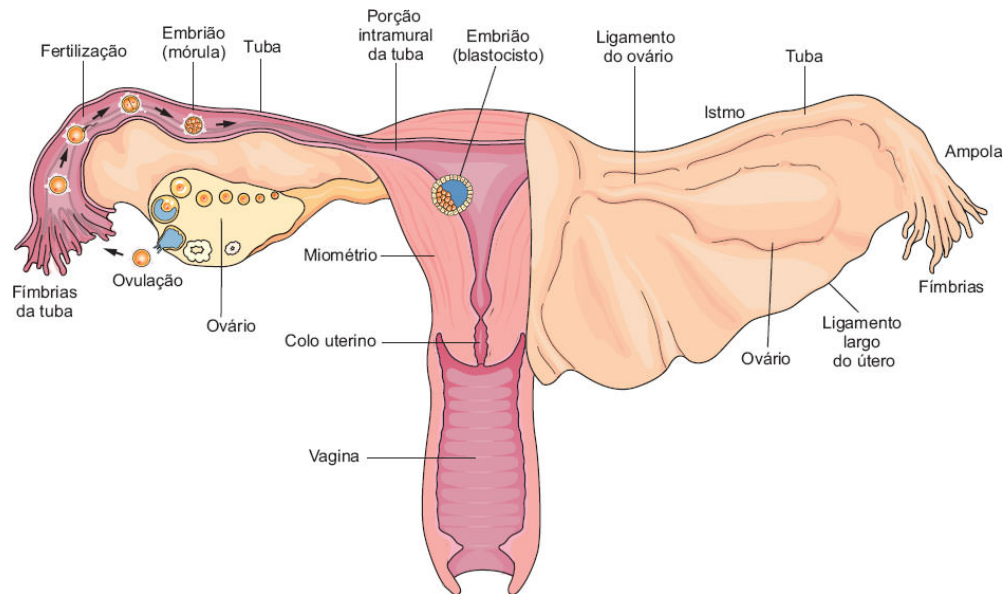



FIGURA 22.1 Órgãos internos do sistema genital feminino.

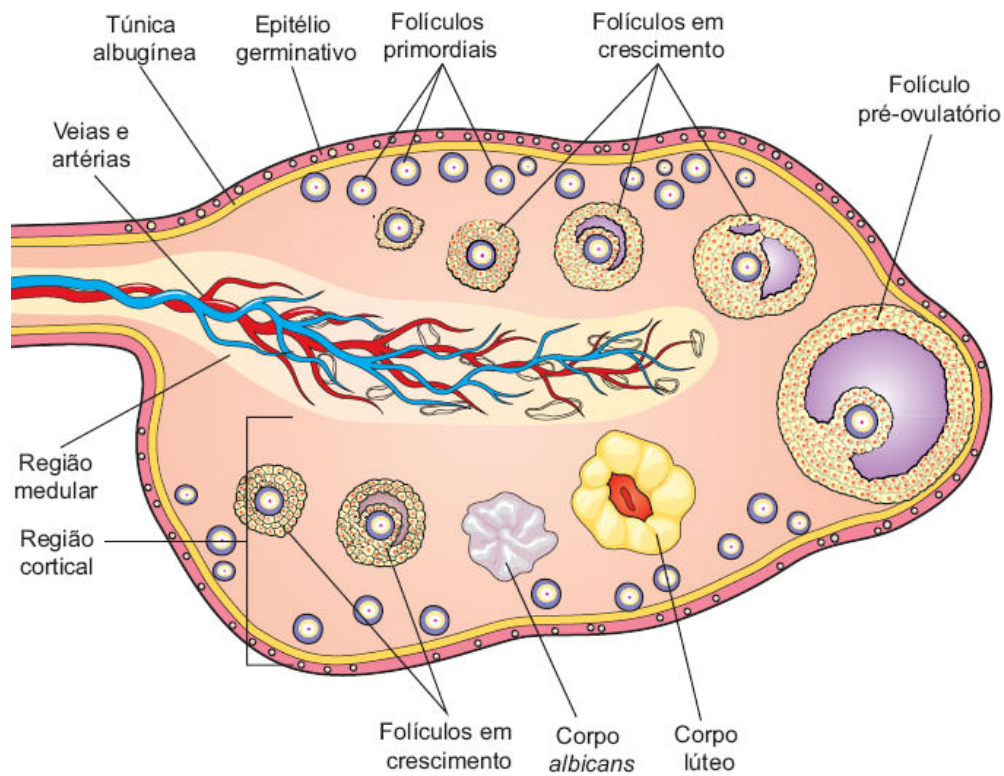



FIGURA 22.2 Desenho esquemático do ovário de uma mulher em idade reprodutiva. A ilustração mostra seus principais componentes: epitélio germinativo, túnica albugínea, região cortical e região medular.

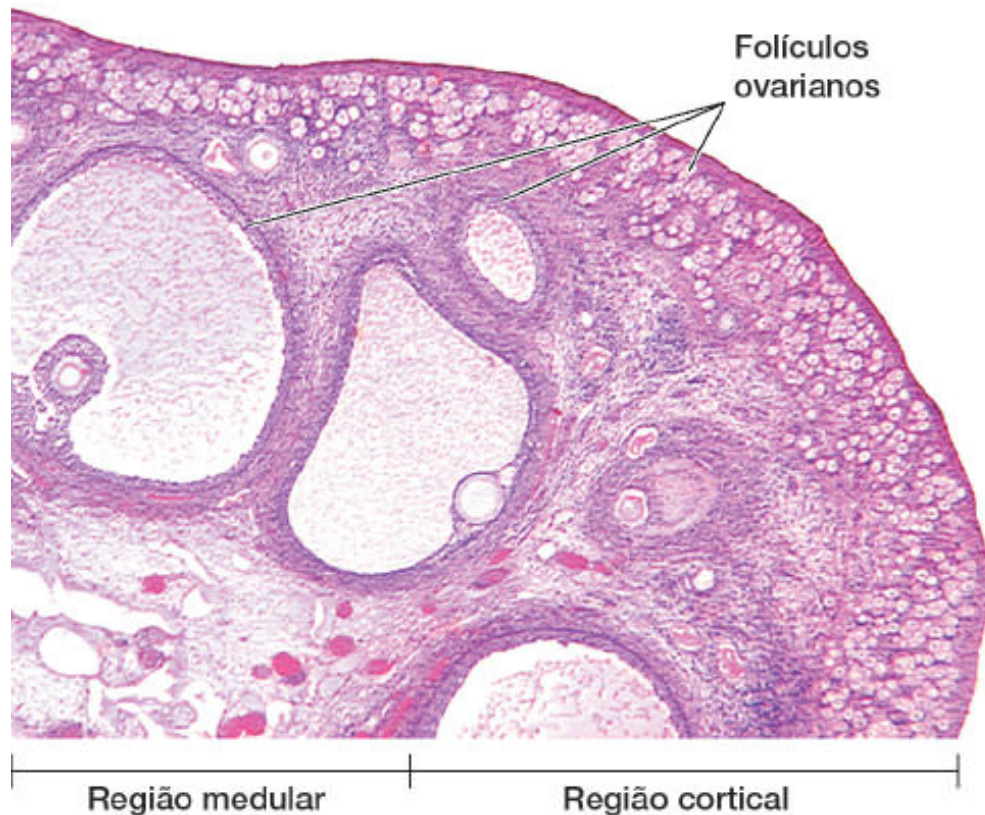



FIGURA 22.3 Parte de um corte de ovário que mostra as regiões cortical e medular. (Fotomicrografia. Hematoxilina-eosina [HE]. Pequeno aumento.)

► Folículos primordiais

No ovário, há uma quantidade variável de folículos, dependendo da idade da mulher. O folículo ovariano consiste em um ovócito envolvido por uma ou mais camadas de células foliculares, também chamadas de células da granulosa. A maioria desses folículos está "em repouso" – são folículos primordiais formados durante a vida fetal e que nunca sofreram nenhuma transformação. Eles são formados por um ovócito primário envolvido por uma única camada de células foliculares achatadas

(ver Figuras 22.4 e 22.5), e a maioria se localiza na região cortical, próximo à túnica albugínea.

O ovócito do folículo primordial é uma célula esférica com aproximadamente 25 mm de diâmetro, com um grande núcleo esférico e um nucléolo bastante evidente. Essas células estão na fase da primeira prófase da meiose. Os cromossomos estão em grande parte desenrolados e não se coram intensamente; as organelas citoplasmáticas tendem a se aglomerar próximo do núcleo. Há numerosas mitocôndrias, vários complexos de Golgi e cisternas de retículo endoplasmático. Uma lâmina basal envolve as células foliculares e marca o limite entre o folículo e o estroma conjuntivo adjacente.

► Crescimento folicular

A partir da puberdade, a cada dia um pequeno grupo de folículos primordiais inicia um processo chamado de crescimento folicular, que compreende modificações do ovócito, das células foliculares e dos fibroblastos do estroma conjuntivo que envolve cada um desses folículos. Dentre a grande população de folículos primordiais, não se sabe como são selecionados os folículos que abandonam seu estado de repouso e entram na fase de crescimento. O crescimento folicular é estimulado por hormônio foliculoestimulante (FSH), secretado pela hipófise.

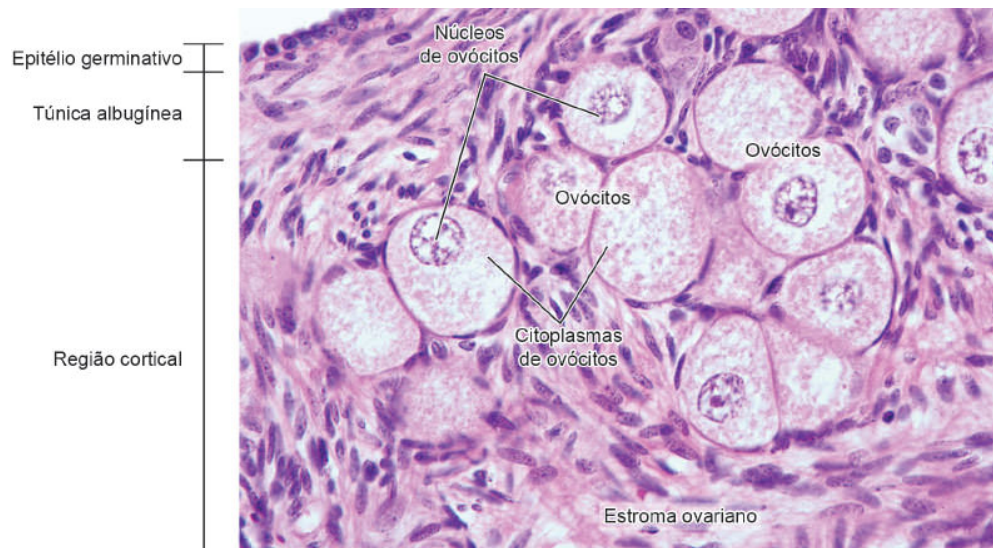



FIGURA 22.4 Região cortical do ovário. O ovário é revestido pelo epitélio germinativo, que se apoia na túnica albugínea. Folículos primordiais, cada um formado por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares achatadas, estão em grande quantidade na porção mais externa da região cortical. Observe o estroma ovariano que sustenta os folículos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Folículos primários

O ovócito cresce muito rapidamente durante a primeira fase do crescimento folicular e alcança um diâmetro máximo de cerca de 120 mm. O núcleo aumenta de volume, e as mitocôndrias aumentam em número e são distribuídas uniformemente pelo citoplasma; o retículo endoplasmático cresce, e os complexos de Golgi migram para próximo da superfície celular. As células foliculares aumentam de volume e se dividem por mitose, formando uma camada única de células cuboides – neste momento, o folículo é chamado de folículo primário unilaminar (ver Figuras 22.5 e 22.6).

As células foliculares continuam proliferando e originam um epitélio estratificado também chamado de camada granulosa, cujas células (células da granulosa) frequentemente se comunicam por junções comunicantes (*gap*). O folículo é então denominado folículo primário multilaminar ou folículo pré-antral (ver Figuras 22.5 e 22.7). Uma espessa camada amorfa, a zona pelúcida, composta de várias glicoproteínas, é secretada e envolve todo o ovócito (ver Figuras 22.5, 22.7 e 22.8). Acredita-se que o ovócito e as células foliculares contribuam para a síntese da zona pelúcida. Delgados prolongamentos de células foliculares e microvilos do ovócito penetram a zona pelúcida e estabelecem contato entre si por junções comunicantes.

Folículos secundários

À medida que os folículos crescem, principalmente em virtude do aumento (em tamanho e número) das células da granulosa, eles ocupam as áreas mais profundas da região cortical. O líquido folicular começa a se acumular entre as células foliculares; então, os pequenos espaços que contêm esse líquido se unem e as células da granulosa gradativamente se reorganizam, formando uma grande cavidade, o antro folicular (ver Figuras 22.5 e 22.9). Esses folículos são chamados de folículos secundários ou antrais. O líquido folicular contém componentes do plasma e produtos secretados por células foliculares. Nele são encontrados glicosaminoglicanos, várias proteínas (inclusive proteínas ligantes de esteroides) e altas concentrações de esteroides (progesterona, andrógenos e estrógenos).

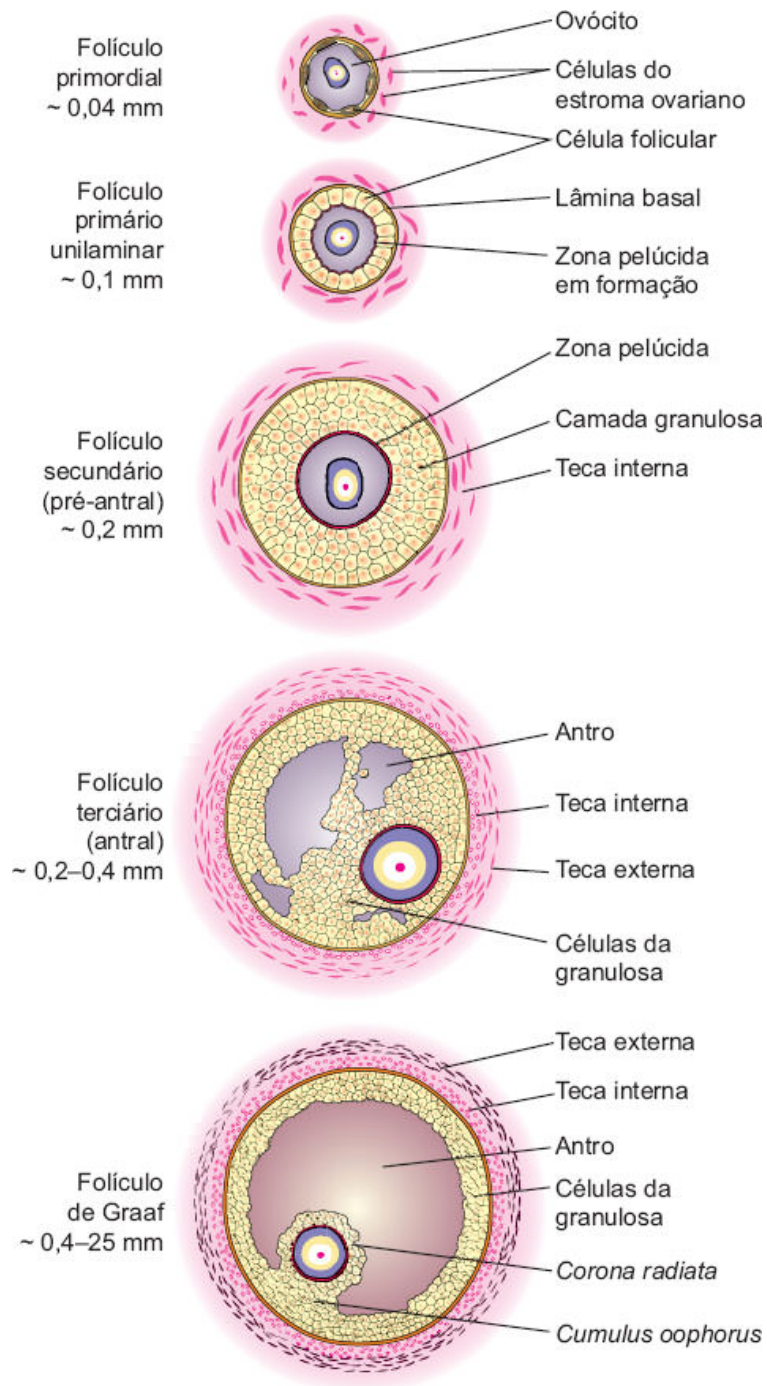



FIGURA 22.5 Categorias de folículos ovarianos. As proporções relativas dos folículos não foram mantidas neste desenho.

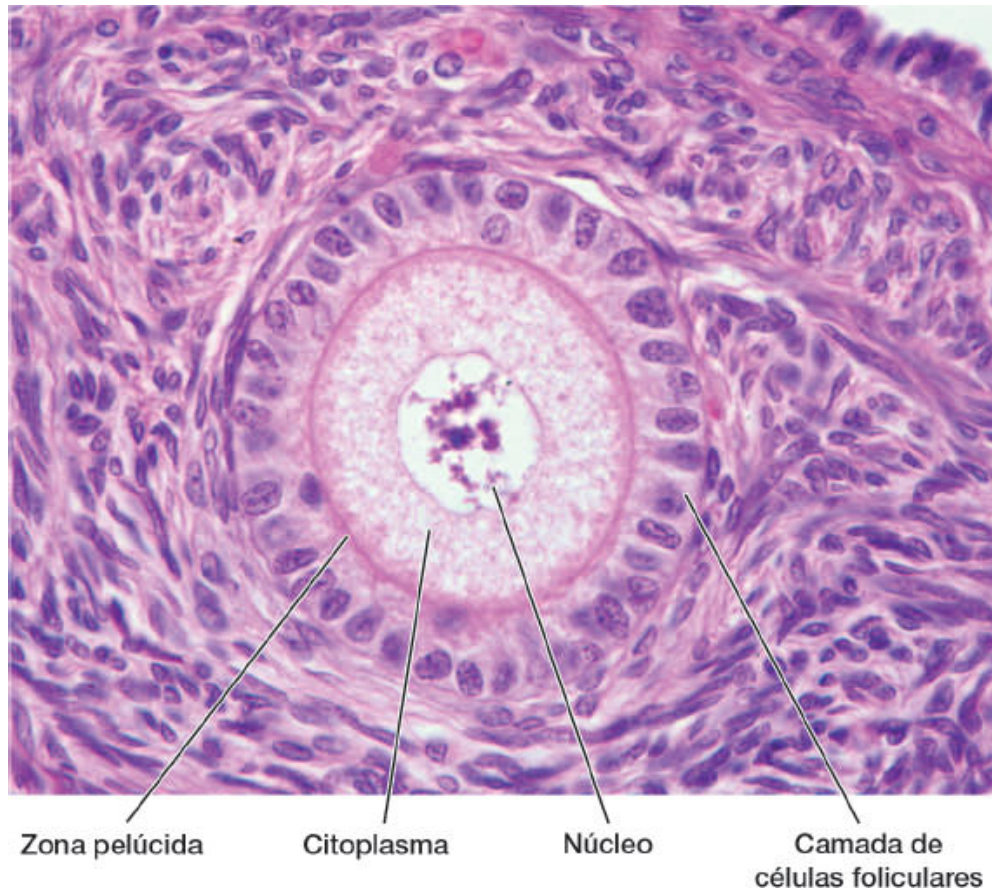



FIGURA 22.6 Na região cortical do ovário, destaca-se um folículo na fase inicial de crescimento – folículo primário unilaminar. Ele é formado por um ovócito envolvido por uma camada de células foliculares cuboides. Começa a ser formada a zona pelúcida entre o ovócito e a camada de células foliculares. Observe o estroma ovariano formado por um tecido conjuntivo característico com suas células e fibras em diferentes direções, às vezes formando redemoinhos. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

FIGURA 22.7 Folículo ovariano pré-antral formado por um ovócito e por várias camadas de células da granulosa. O ovócito é envolvido por uma zona pelúcida. (Fotomicrografia. Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

Durante a reorganização das células da granulosa para formar o antro, algumas células dessa camada se concentram em determinado local da parede do folículo, formando um pequeno espessamento, o *cumulus oophorus*, que serve de apoio para o ovócito (ver Figuras 22.5 e 22.9). Além disso, um pequeno grupo de células foliculares envolve o ovócito, constituindo a *corona radiata* (ver Figuras 22.5 e 22.9). Este conjunto de células acompanha o ovócito quando este abandona o ovário por ocasião da ovulação. A grande maioria das células foliculares forma uma camada multicelular que reveste internamente a parede do folículo – a camada granulosa.

Tecas foliculares

Durante essas modificações que ocorrem no folículo, o estroma situado imediatamente em sua volta se modifica para formar as tecas foliculares, com duas camadas – a teca interna e a teca externa (ver Figuras 22.5 e 22.10). As células da teca interna, quando completamente diferenciadas, são poliédricas, têm núcleos arredondados e citoplasma acidófilo, e suas características ultraestruturais são de células produtoras de esteroides (ver Figura 4.35, no Capítulo 4).

As células da teca externa são semelhantes às células do estroma ovariano, mas se arranjam de modo organizado concentricamente em volta do folículo. O limite entre as duas tecas é pouco preciso, e o mesmo ocorre com o limite entre a teca externa e o estroma ovariano. O limite entre a teca interna e a camada granulosa, por outro lado, é bem evidente, pois suas células são distintas morfologicamente (ver Figura 22.10); além disso, entre a teca interna e a granulosa existe uma lâmina basal.

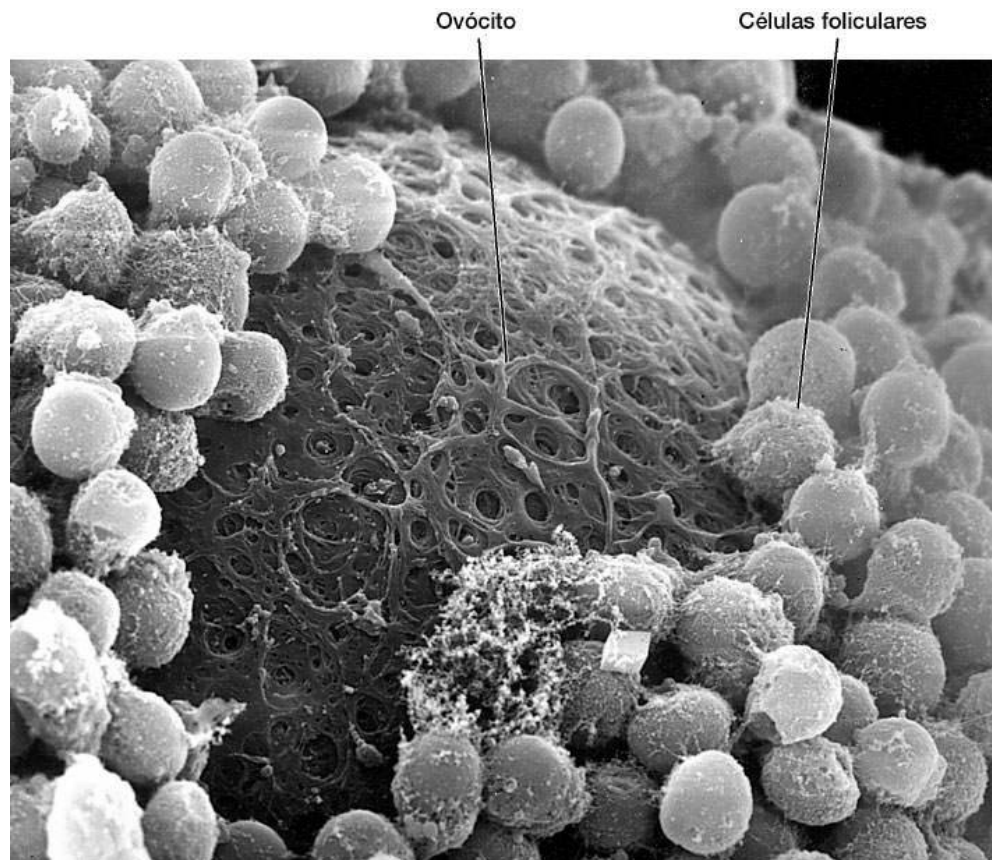



FIGURA 22.8 Eletromicrografia de varredura de um ovário, que mostra um ovócito envolvido por células foliculares. O ovócito está recoberto pela zona pelúcida, vista como malha irregular. (Médio aumento. Cortesia de C. Barros.)

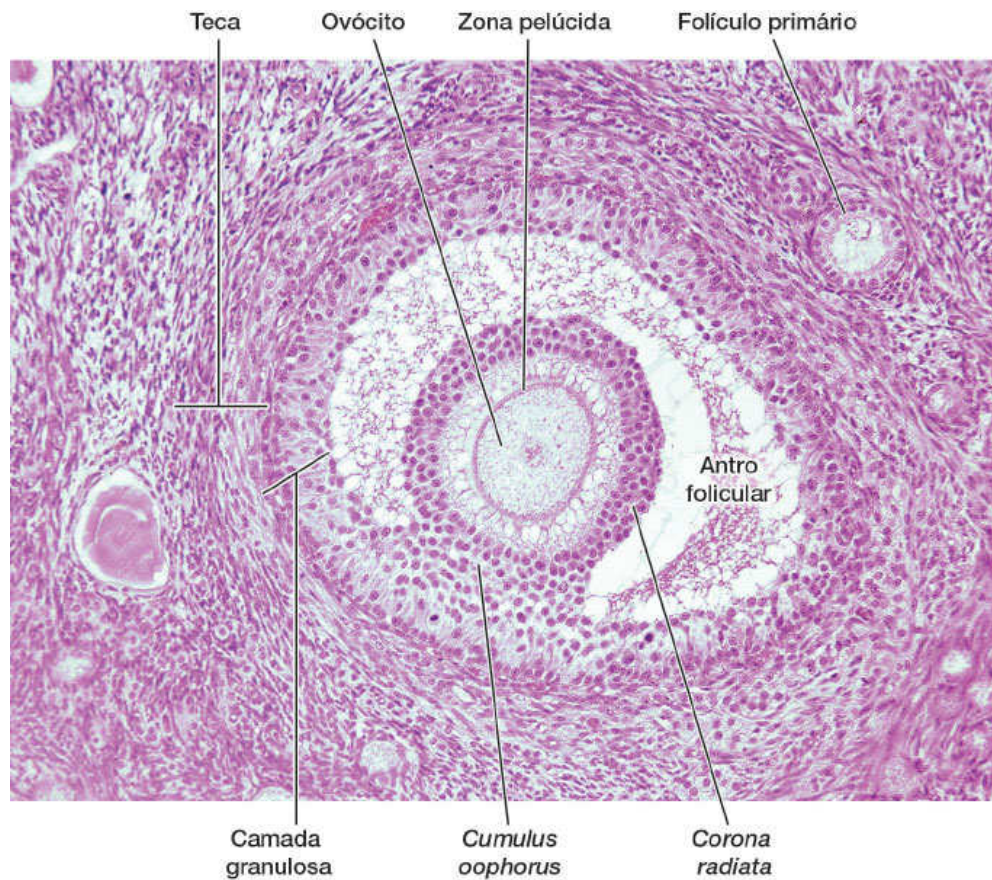



FIGURA 22.9 Folículo antral. Pequenas cavidades formadas entre as células da granulosa se fundem e formam uma grande cavidade, o antro folicular. No líquido, há material em suspensão corado em rosa. O ovócito é envolvido pela zona pelúcida. As células da granulosa se reorganizam em três grupos: uma camada granulosa que reveste a parede do folículo; a *corona radiata*, que envolve o ovócito; e o *cumulus oophorus*, onde se apoia o ovócito. A teca se dispõe ao redor do folículo. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

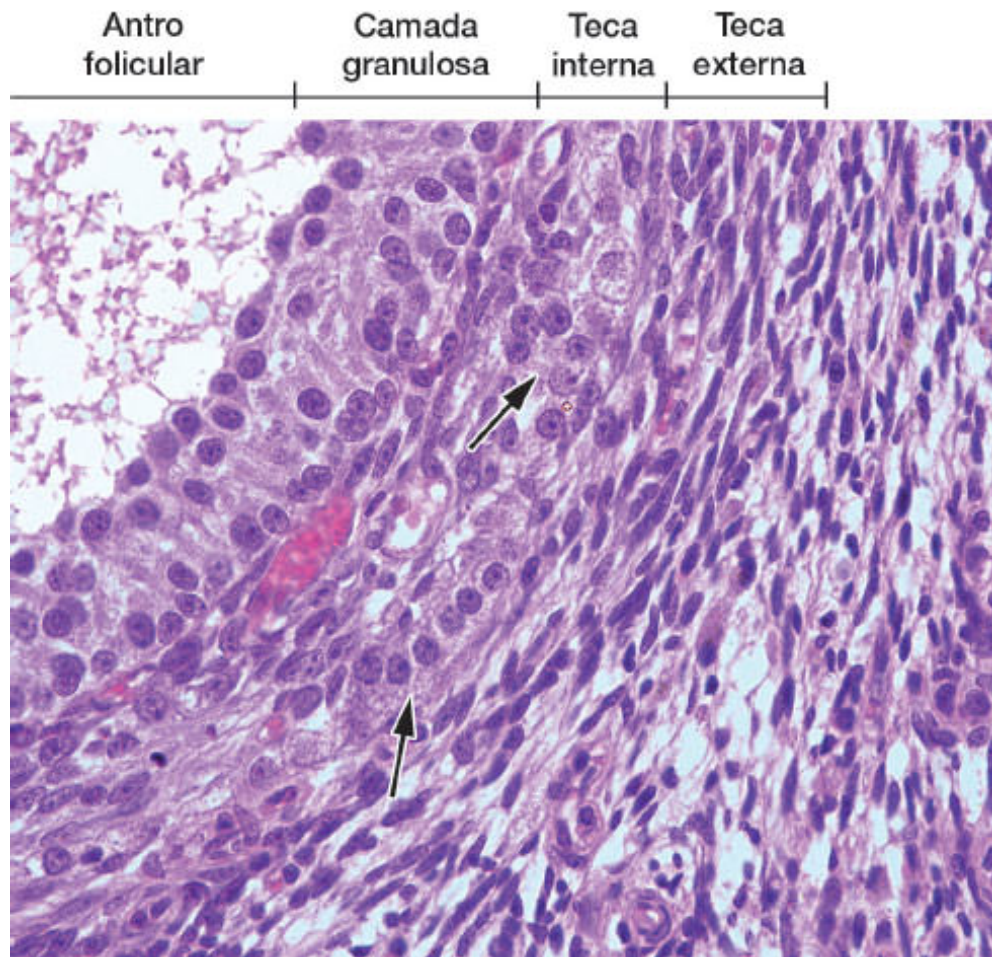



FIGURA 22.10 Pequena região da parede de um folículo antral, na qual se observam o antro e a camada de células da granulosa. Uma teca interna recobre o folículo. As *setas* apontam dois grupos de células da teca interna. Seus citoplasmas são fracamente corados, e seus núcleos, arredondados. A teca interna é envolvida pela teca externa, formada por células com características de fibroblastos e que se continua com o estroma do ovário. (Fotomicrografia. HE. Grande aumento.)

Pequenos vasos sanguíneos provenientes do estroma circundante percorrem a teca interna e formam um rico plexo capilar ao redor das células secretoras dessa camada, a qual, como todos os órgãos de função endócrina, é muito

vascularizada. Não há vasos sanguíneos na camada de células granulosas durante a fase de crescimento folicular.

Folículos pré-ovulatórios

Normalmente, durante cada ciclo menstrual, um folículo antral cresce muito mais que os outros e se torna o folículo dominante, que pode alcançar o estágio mais desenvolvido de crescimento e prosseguir até a ovulação. Quando chega ao seu máximo desenvolvimento, esse folículo é chamado de folículo maduro, pré-ovulatório ou de Graaf (Figura 22.11). Os outros folículos, pertencentes ao grupo que estava crescendo com certa sincronia, entram em atresia. O folículo maduro é tão grande (aproximadamente 2,5 cm de diâmetro) que provoca saliência na superfície do ovário e pode ser detectado por ultrassom. Como resultado do acúmulo de líquido, a cavidade folicular aumenta de tamanho, e a camada de células da granulosa da parede do folículo torna-se mais delgada, pois essas células não se multiplicam na mesma proporção que o crescimento do folículo. Esses folículos têm suas tecas muito espessas.

O processo total de crescimento do folículo na mulher, desde primordial até maduro, dura aproximadamente 90 dias.

► Atresia folicular

A maioria dos folículos ovarianos sofre um processo de involução denominado atresia, por meio do qual as células foliculares e os ovócitos morrem e são eliminados por células fagocíticas. Folículos em qualquer fase de desenvolvimento (primordial, primário, pré-antral e antral) podem sofrer atresia.

Este processo é reconhecido por algumas das seguintes características, ou por todas elas, dependendo do estágio de atresia: (1) sinais de morte celular de células da granulosa (principalmente o aparecimento de núcleos picnóticos, hipercorados e sem visualização de seus detalhes); (2) separação de células da camada granulosa, de modo que elas ficam soltas no líquido folicular; (3) morte do ovócito, vista pela alteração do núcleo e do citoplasma; e (4) pregueamento da zona pelúcida. Após a morte das células, macrófagos invadem o folículo e fagocitam os seus restos. Em um estágio posterior, fibroblastos ocupam a área do folículo e produzem uma cicatriz de colágeno que pode persistir por muito tempo (Figura 22.12).

Embora a atresia folicular aconteça desde antes do nascimento até alguns anos depois da menopausa, há momentos em que é particularmente intensa. Ela é grandemente acentuada logo após o nascimento, quando o efeito de hormônios maternos cessa, e durante a puberdade e a gravidez, quando acontecem marcadas modificações hormonais qualitativas e quantitativas.

► Ovulação

A ovulação consiste na ruptura de parte da parede do folículo maduro e a consequente liberação do ovócito, que será capturado pela extremidade dilatada da tuba uterina. Acontece frequentemente na época próxima à metade do ciclo menstrual, isto é, ao redor do décimo quarto dia de um ciclo de 28 dias. Na mulher, geralmente só um ovócito é liberado pelos ovários durante cada ciclo, mas, às vezes, nenhum ovócito é ovulado (ciclos anovulatórios). Algumas vezes, dois ou mais ovócitos podem ser

expelidos ao mesmo tempo e, se forem fertilizados, podem desenvolver-se em dois ou mais embriões (originando gêmeos fraternos).

O estímulo para a ovulação é um pico de secreção de hormônio luteinizante (LH), liberado pela hipófise em resposta aos altos níveis de estrógeno circulante produzido pelos folículos em crescimento. Poucos minutos após o aumento de LH circulante, há um aumento do fluxo de sangue no ovário, e proteínas do plasma escoam por capilares e vênulas pós-capilares, resultando em edema. Há liberação local de prostaglandinas, histamina, vasopressina e colagenase. As células da granulosa produzem mais ácido hialurônico e se soltam de sua camada. Uma pequena área da parede do folículo enfraquece por causa da degradação de colágeno da túnica albugínea, em função de isquemia e morte de algumas células. Essa fraqueza localizada e, possivelmente, a contração de células musculares lisas que circundam o folículo conduzem à ruptura de parte da parede exterior do folículo e à ovulação. Devido à ruptura da parede folicular, o ovócito e o primeiro corpúsculo polar, envoltos pela zona pelúcida, pela *corona radiata* e juntamente com um pouco de fluido folicular, deixam o ovário e entram na extremidade aberta da tuba uterina, onde o ovócito pode ser fertilizado. Se isso não acontece nas primeiras 24 horas após a ovulação, ele degenera e é fagocitado.

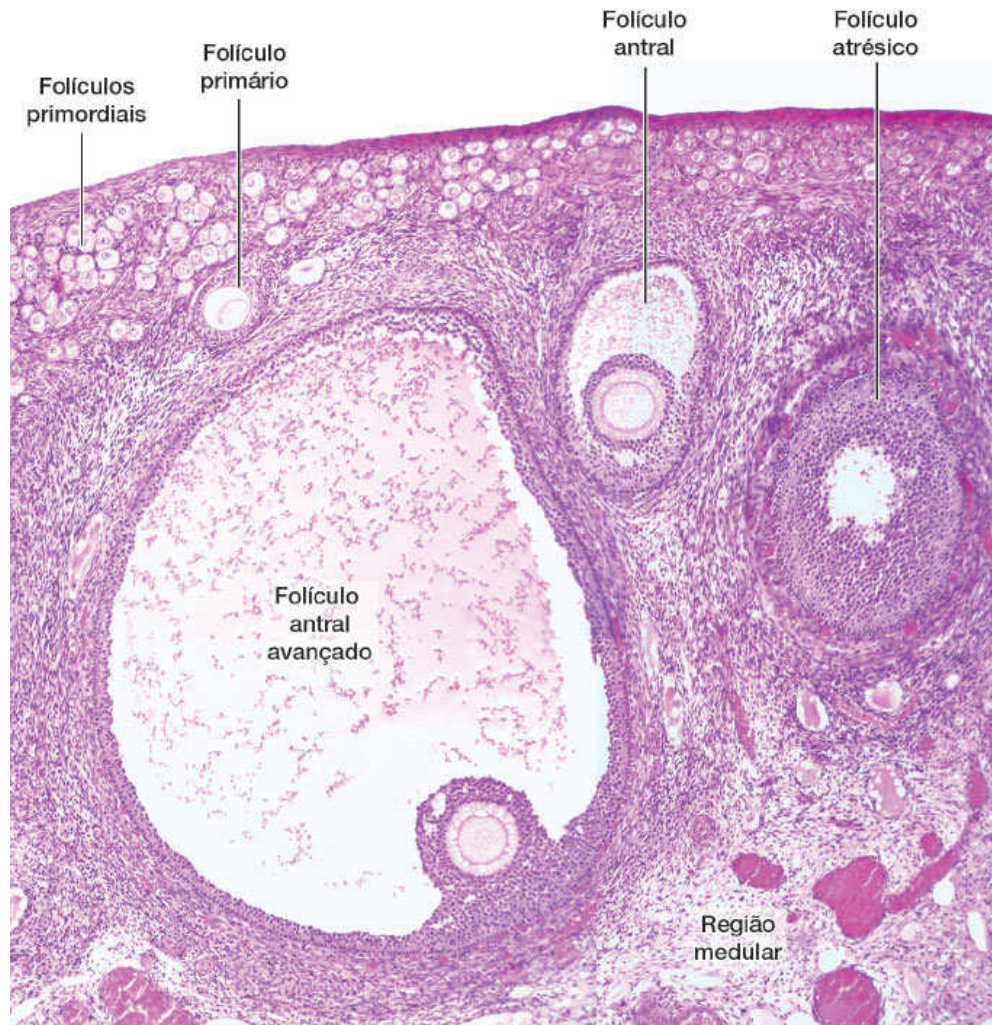



FIGURA 22.11 *À esquerda* da figura, destaca-se um grande folículo antral quase na etapa de pré-ovulatório. O ovócito está envolvido pela *corona radiata* e está apoiado nas células do *cumulus oophorus*. A parede do folículo é formada por uma camada granulosa relativamente delgada que envolve um grande antro. Há também vários outros folículos em diferentes estágios de desenvolvimento e atresia. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

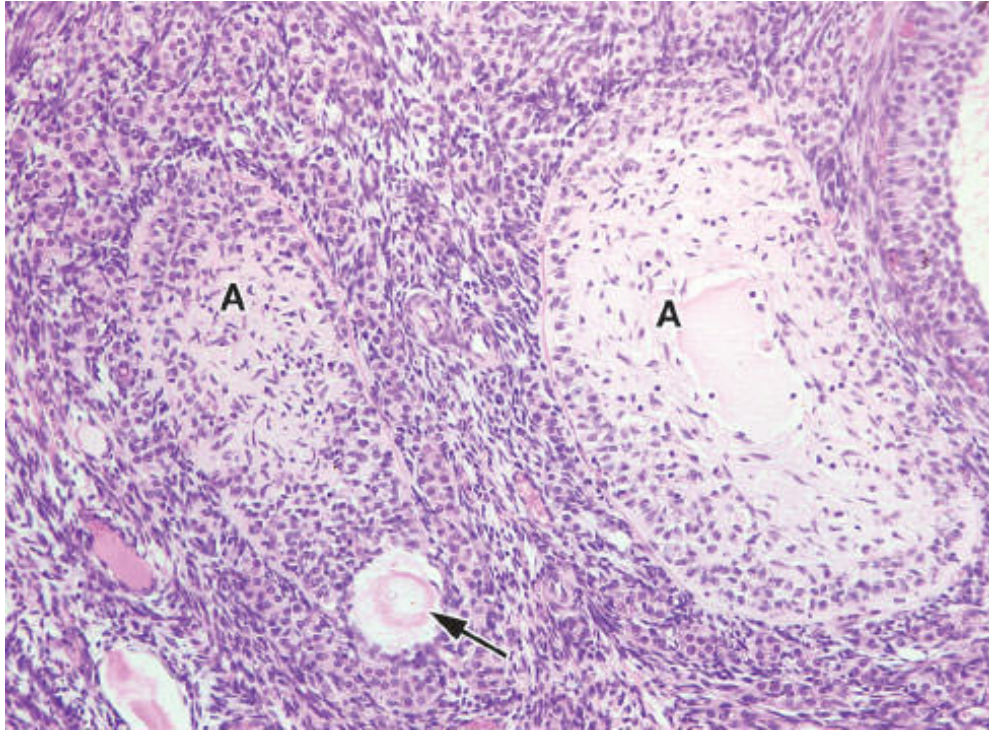



FIGURA 22.12 Dois folículos em estágio avançado de atresia (A). A maior parte dos componentes desses folículos foi substituída por um tecido cicatricial – uma cicatriz de colágeno em que se observam muitos fibroblastos. Há ainda, em um dos folículos, restos da zona pelúcida (*seta*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

A primeira divisão meiótica é completada um pouco antes da ovulação (até este momento o ovócito estava desde a vida fetal na prófase I da meiose). Os cromossomos são divididos igualmente entre as células-filhas, mas um dos ovócitos secundários retém quase todo o citoplasma. O outro se torna o primeiro corpúsculo polar, uma célula muito pequena que contém um pequeno núcleo e uma quantidade mínima de citoplasma. Imediatamente após a expulsão do primeiro corpo polar, o núcleo do ovócito inicia a

segunda divisão da meiose, que estaciona em metáfase até que haja fertilização.

► Corpo lúteo

Após a ovulação, as células da granulosa e as da teca interna do folículo que ovulou se reorganizam e formam uma glândula endócrina temporária, chamada de corpo lúteo.

Formação e estrutura do corpo lúteo

A perda do fluido folicular após a ovulação resulta em colapso da parede do folículo, que se torna pregueada (Figura 22.13). Devido à ruptura da parede do folículo, um pouco de sangue pode fluir para a cavidade do antro folicular, onde coagula e é depois invadido por tecido conjuntivo. Esse tecido conjuntivo constitui a parte mais central do corpo lúteo, acompanhado de restos de coágulos de sangue que são gradualmente removidos.

Embora as células da granulosa não se dividam depois da ovulação, elas aumentam muito de tamanho (20 a 35 μm de diâmetro). Elas compõem aproximadamente 80% do parênquima do corpo lúteo e passam a ser chamadas de células granuloso-luteínicas (Figura 22.14), com características de células secretoras de esteroides. Isso contrasta com a sua estrutura no folículo pré-ovulatório, no qual tinham aspecto de células secretoras de proteínas.

FIGURA 22.13 Parte de um corpo lúteo. As células granuloso-luteínicas, que constituem a maior parte do corpo lúteo, derivam da camada granulosa. Elas são maiores e menos coradas que as células teco-luteínicas, pequenas e mais coradas, originadas da teca interna, e tendem a acumular-se na periferia e em pregas do corpo lúteo.

Embora em menor número, as células da teca interna também contribuem para a formação do corpo lúteo, originando as células teco-luteínicas (ver Figura 22.14), as quais são semelhantes às granuloso-luteínicas, porém menores (aproximadamente 15 μm de diâmetro). Elas tendem a se acumular nas pregas da parede do corpo lúteo (ver Figura 22.13).

Os vasos sanguíneos e linfáticos, que eram restritos à teca interna, agora crescem, dirigem-se para o interior do corpo lúteo e formam uma abundante rede vascular.

A reorganização do folículo ovulado e o desenvolvimento do corpo lúteo resultam de estímulo pelo LH liberado antes da ovulação (Figura 22.15). Ainda sob efeito do LH, as células modificam seus componentes enzimáticos e começam a secretar progesterona e estrógenos.

Destino do corpo lúteo

O destino do corpo lúteo depende de como ele é estimulado após a sua formação. Pelo estímulo inicial de LH (que ocasionou a ovulação), o corpo lúteo é programado para secretar durante 10 a 12 dias. Se não houver nenhum estímulo adicional, suas células degeneram por apoptose. Isso é o que acontece quando uma gravidez não se estabelece. Uma das consequências da secreção decrescente de progesterona (por falta de estímulo de LH) é a menstruação, que é a descamação de parte da mucosa uterina. Altas taxas de estrógeno circulante inibem a liberação de FSH pela hipófise. Em contrapartida, depois da degeneração do corpo lúteo, a concentração de esteroides do sangue diminui, e FSH é liberado em quantidades maiores, estimulando o crescimento rápido de alguns folículos e iniciando o ciclo menstrual seguinte. O corpo lúteo que dura só parte de um ciclo menstrual é chamado

de corpo lúteo de menstruação. Seus restos são fagocitados por macrófagos. Fibroblastos adjacentes invadem a área e produzem uma cicatriz de tecido conjuntivo denso denominada corpo *albicans* (“corpo branco”, devido a sua grande quantidade de colágeno) (Figura 22.16).

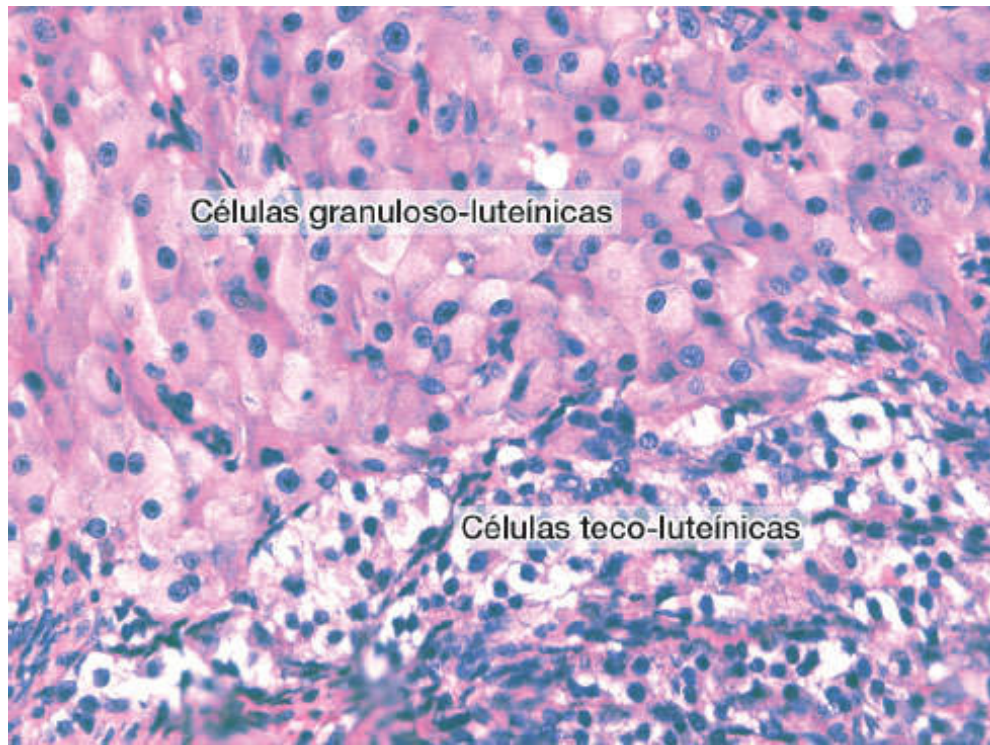



FIGURA 22.14 Pequena porção de um corpo lúteo. A maioria das células mostradas na figura é granuloso-luteínica, acidófila e maior que as teco-luteínicas. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

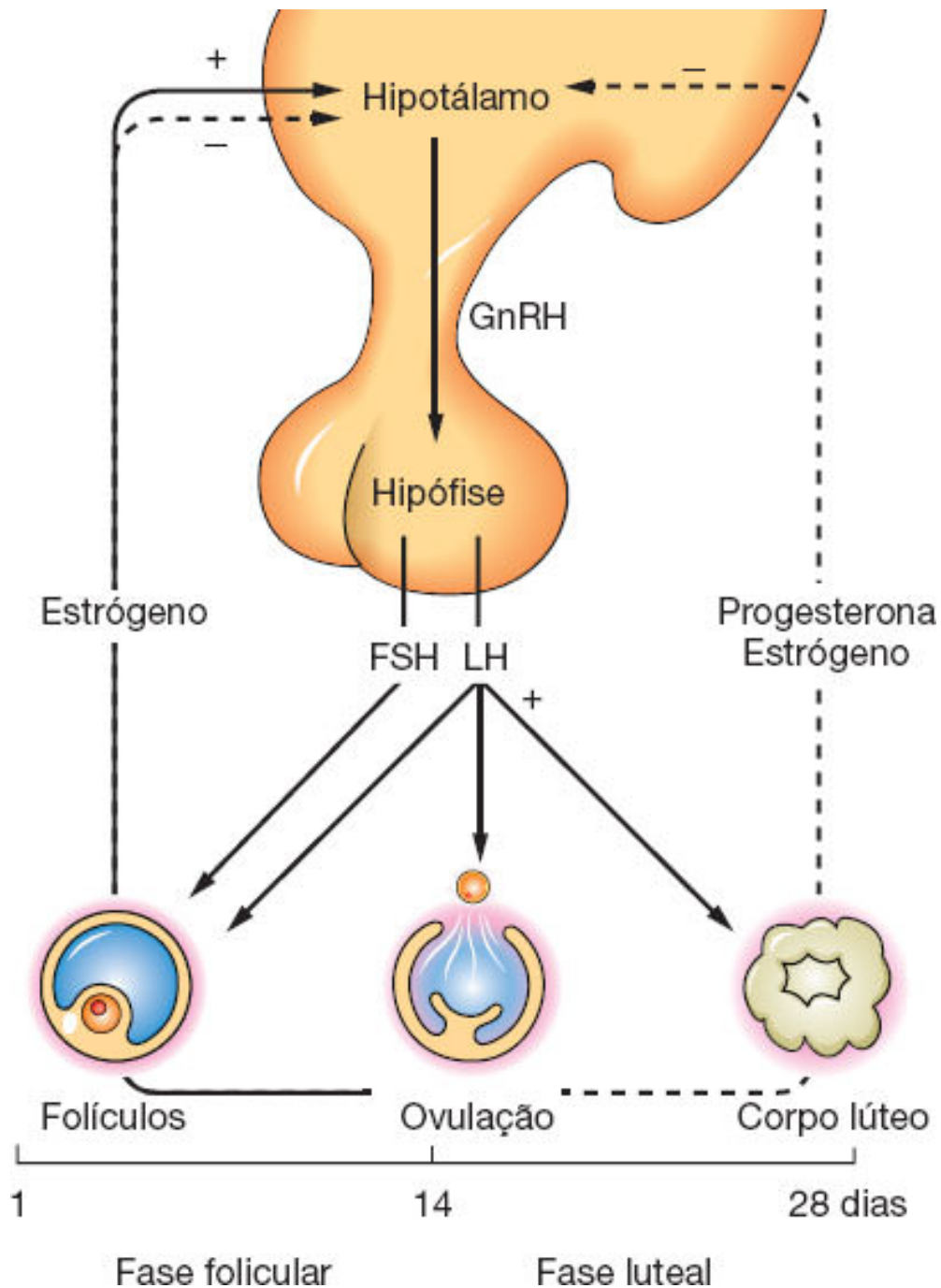



FIGURA 22.15 Os hormônios hipofisários controlam a maioria das funções ovarianas. O hormônio foliculoestimulante (FSH) estimula o crescimento dos folículos e a síntese de estrógeno pelas células da granulosa. O hormônio luteinizante (LH) induz a ovulação e transforma a camada de granulosa e a teca interna em uma glândula endócrina, o corpo lúteo. Estrógeno e progesterona,

produzidos no ovário, agem no hipotálamo, estimulando ou inibindo a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).

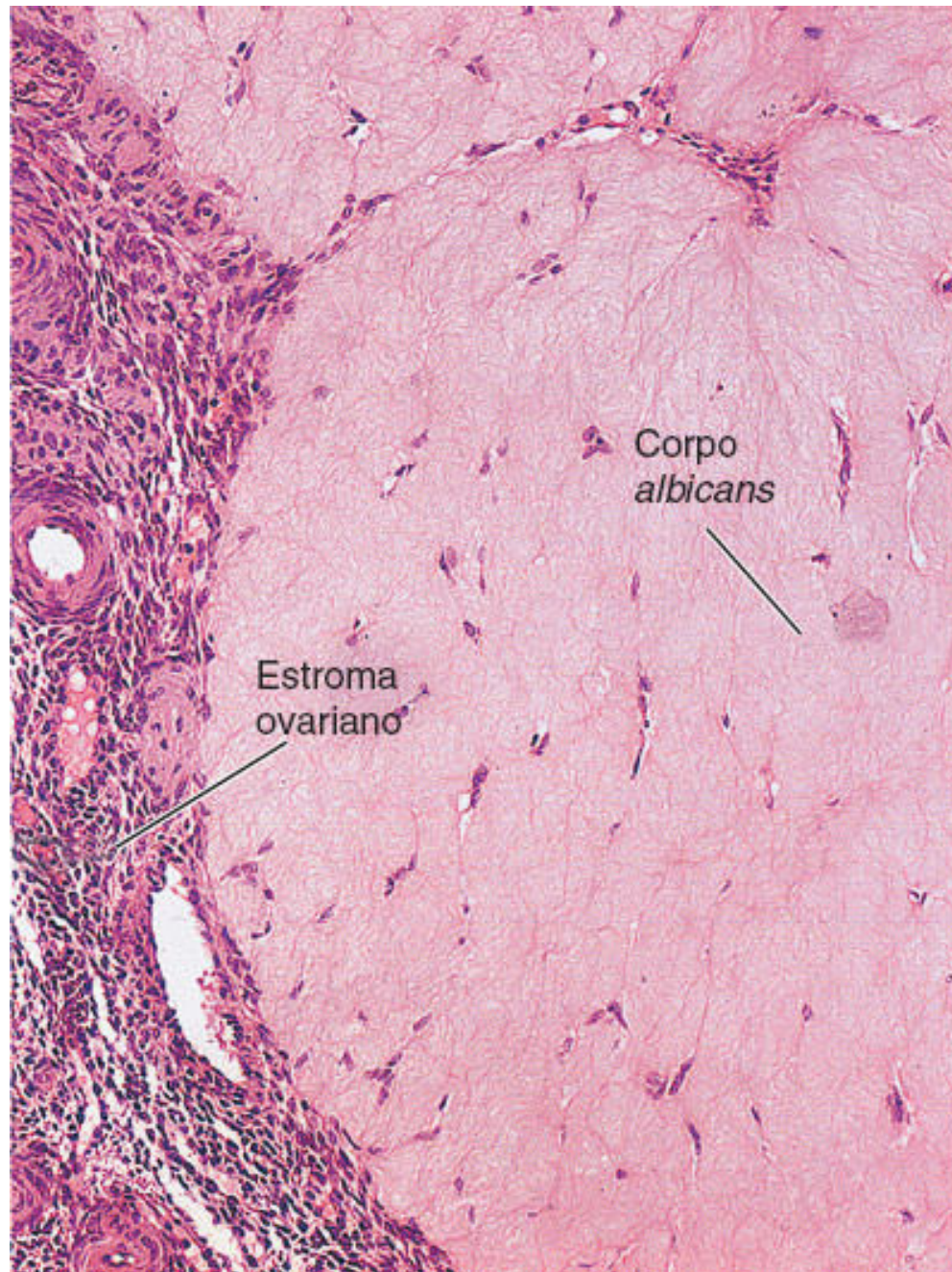



FIGURA 22.16 O corpo *albicans* é a cicatriz de tecido conjuntivo que substitui um corpo lúteo após sua involução. É composto de tecido conjuntivo denso

formado de espessas fibras colágenas entremeadas por fibroblastos. (HE. Médio aumento.)

Se houver uma gravidez, a mucosa uterina não poderá descamar. Se isso acontecer, o embrião implantado morrerá, e a gravidez resultará em um aborto. Um sinal para o corpo lúteo é dado pelo embrião implantado, cujas células trofoblásticas sintetizam um hormônio chamado de gonadotrofina coriônica humana (HCG). A ação da HCG é semelhante à do LH, estimulando o corpo lúteo. Assim, a HCG resgata o corpo lúteo da degeneração, causa crescimento adicional dessa glândula endócrina e estimula a secreção de progesterona pelo corpo lúteo durante pelo menos metade da gravidez. A progesterona, além de manter a mucosa do útero, também estimula a secreção das glândulas uterinas, o que provavelmente é importante para a nutrição do embrião antes de a placenta se tornar funcional. Esse é o corpo lúteo de gravidez, que persiste durante 4 a 5 meses e, em seguida, degenera e é substituído por um corpo *albicans*, que é muito maior que o de menstruação.

► Células intersticiais

Embora as células da granulosa e os ovócitos degenerem durante a atresia folicular, algumas células da teca interna frequentemente persistem isoladas ou em pequenos grupos no estroma cortical e são chamadas de células intersticiais. Elas existem desde a infância até a menopausa e são ativas secretoras de esteroides, estimuladas por LH.

TUBAS UTERINAS

As tubas uterinas (ovidutos, antigamente denominadas trompas de Falópio) são dois tubos musculares de grande mobilidade, medindo cada um aproximadamente 12 cm de comprimento (ver Figura 22.1). Uma de suas extremidades – o infundíbulo – abre-se na cavidade peritoneal próximo ao ovário e tem prolongamentos em forma de franjas chamados de fímbrias; a outra extremidade – intramural – atravessa a parede do útero e se abre no seu interior.

A parede da tuba uterina é composta de três camadas: (1) uma mucosa; (2) uma espessa camada muscular de músculo liso disposto em uma camada circular ou espiral interna e uma camada longitudinal externa; e (3) uma serosa formada de um folheto visceral de peritônio.

A mucosa tem dobras longitudinais muito numerosas na ampola. Em razão dessas pregas, o lúmen da ampola se assemelha a um labirinto em seções transversais da tuba (Figura 22.17). Essas dobras se tornam menores nos segmentos da tuba mais próximos ao útero. Na porção intramural, as dobras são reduzidas a pequenas protuberâncias, e a superfície interna da mucosa é quase lisa.

A mucosa é formada por um epitélio colunar simples e por uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo. O epitélio contém dois tipos de células: ciliadas e secretoras (Figura 22.18). Os cílios batem em direção ao útero, movimentando nesta direção uma película de muco que cobre sua superfície. Este líquido consiste principalmente em produtos das células secretoras.

No momento da ovulação, a tuba uterina exibe movimentos ativos decorrentes de sua musculatura lisa, e a extremidade

afunilada da ampola (com numerosas fímbrias) se posiciona muito perto da superfície do ovário. Isso favorece a captação do ovócito que foi ovulado. A secreção tem funções nutritivas e protetoras em relação ao ovócito, além de promover ativação (capacitação) dos espermatozoides.

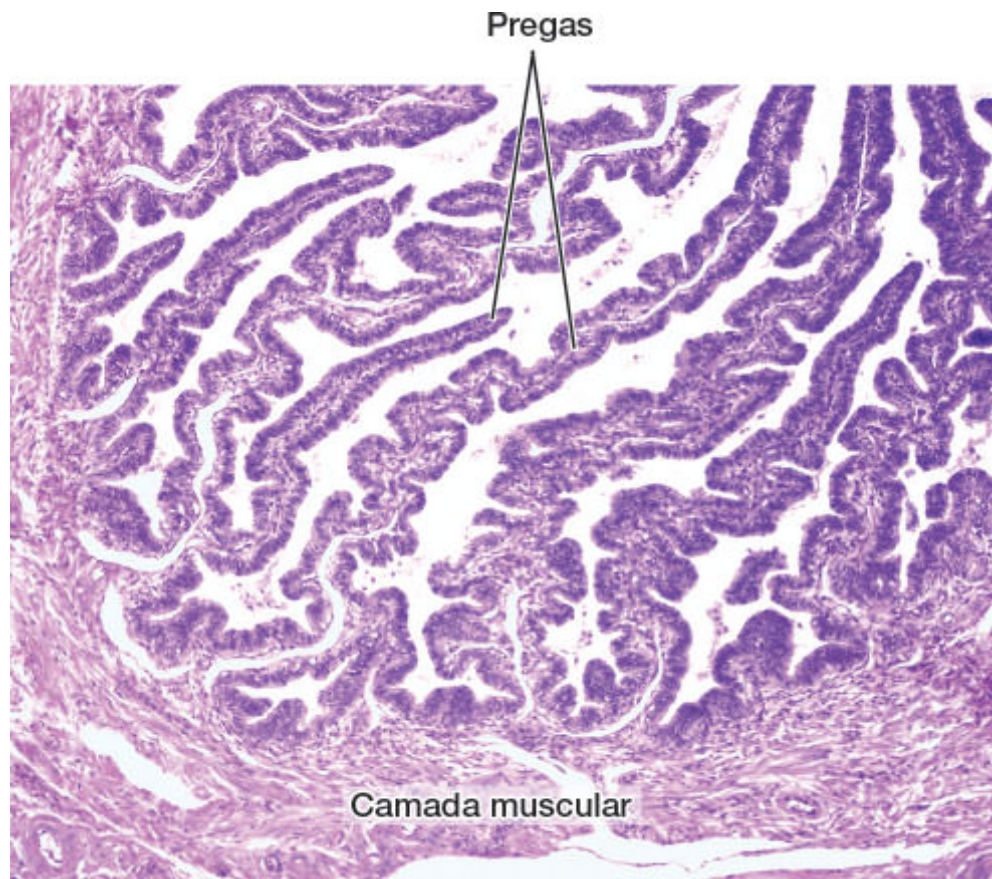



FIGURA 22.17 Parte da parede da tuba uterina. A mucosa intensamente pregueada indica que essa região está próxima do ovário. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

FIGURA 22.18 O epitélio que reveste a tuba uterina é formado por células ciliadas e por células secretoras não ciliadas, mais fortemente coradas. (Fotomicrografia. Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

PARA SABER MAIS

Fertilização

A fertilização normalmente acontece na ampola e reconstitui o número diploide de cromossomos típico da espécie. Ela age também como um estímulo para o ovócito completar a segunda divisão meiótica, ao fim da qual o ovócito primário passa a ser um ovócito secundário. *A corona radiata*, que normalmente envolve o ovócito no momento da fertilização, é mantida por algum tempo durante a passagem do ovócito pela tuba uterina. A menos que seja fertilizado, o ovócito permanece viável por um máximo de 24 horas. Se a fertilização não acontece, o ovócito sofre autólise na tuba uterina sem completar a segunda divisão de maturação.

Uma vez fertilizado, o ovócito, agora chamado de zigoto, inicia uma série de divisões celulares e é transportado para o útero, um processo que dura aproximadamente 5 dias.

A contração de músculo liso e a atividade das células ciliadas transportam o ovócito ou o zigoto ao longo do infundíbulo e do restante da tuba. Esse movimento também impossibilita a passagem de microrganismos do útero para a cavidade peritoneal. O transporte do ovócito ou do zigoto para o útero é normal em mulheres com síndrome de cílio imóvel, indicando que a atividade ciliar não é essencial para este transporte.

HISTOLOGIA APLICADA

Em casos de implantação anormal, o embrião pode fixar-se na tuba uterina. Esse evento é um tipo de gravidez ectópica (*i. e.*, gravidez fora de seu local habitual). Nesse caso, a lâmina própria da mucosa reage como o endométrio, formando numerosas células deciduais. Por causa de seu pequeno diâmetro, a tuba uterina não tem capacidade de conter o embrião quando este inicia seu crescimento e se rompe, causando uma extensa hemorragia que pode ser fatal se não tratada a tempo.

ÚTERO

O útero tem a forma de uma pera, e o corpo do útero é a porção dilatada cuja parte superior, em forma de cúpula, é chamada de fundo do útero. Sua porção estreitada, que se abre na vagina, é a cérvice ou colo uterino (ver Figura 22.1).

A parede do útero é relativamente espessa e formada por três camadas. Externamente, há uma delgada serosa – constituída de mesotélio e tecido conjuntivo – ou, dependendo da porção do órgão, uma adventícia – constituída de tecido conjuntivo sem revestimento de mesotélio. As outras camadas uterinas são o miométrio, uma espessa camada de músculo liso, e o endométrio ou mucosa uterina, revestindo a cavidade do útero.

► Miométrio

O miométrio, camada mais espessa do útero, é composto de pacotes ou grandes feixes de fibras musculares lisas separadas por tecido conjuntivo. Os pacotes de músculo liso se distribuem em quatro camadas não muito bem definidas. A primeira e a quarta camadas são compostas principalmente de fibras dispostas longitudinalmente, isto é, paralelas ao eixo longo do útero. Pelas camadas intermediárias passam os grandes vasos sanguíneos que irrigam o órgão.

Durante a gravidez, o miométrio passa por um período de grande crescimento, como resultado de hiperplasia (aumento no número de células musculares lisas) e hipertrofia (aumento no tamanho das células). Durante essa fase, muitas células musculares lisas adquirem características ultraestruturais de células secretoras de proteínas e sintetizam ativamente colágeno, cuja quantidade aumenta significativamente no útero. Após a gravidez, há degeneração de algumas células musculares lisas, redução no tamanho de outras e degradação enzimática de colágeno. O útero, então, tem seu tamanho reduzido para as dimensões aproximadas de antes da gravidez.

► Endométrio

O endométrio consiste em um epitélio e uma lâmina própria que contém glândulas tubulares simples, as quais, às vezes, se ramificam nas porções mais profundas (próximo do miométrio). As células que revestem a cavidade uterina se organizam em um epitélio simples colunar formado por células ciliadas e células secretoras. O epitélio das glândulas uterinas é semelhante ao epitélio superficial, mas células ciliadas são raras no interior das

glândulas. O tecido conjuntivo da lâmina própria é rico em fibroblastos e contém abundante matriz extracelular. As fibras de tecido conjuntivo são constituídas principalmente de colágeno de tipo III.

O endométrio pode ser subdividido em duas camadas, que não podem ser bem delimitadas morfologicamente: (1) a camada basal, mais profunda, adjacente ao miométrio, constituída por tecido conjuntivo e pela porção inicial das glândulas uterinas; (2) a camada funcional, formada pelo restante do tecido conjuntivo da lâmina própria, pela porção final e desembocadura das glândulas e também pelo epitélio superficial. Enquanto a camada funcional sofre mudanças intensas durante os ciclos menstruais, a basal permanece quase inalterada.

Os vasos sanguíneos que irrigam o endométrio são muito importantes para o fenômeno cíclico de perda de parte do endométrio durante a menstruação. Das artérias arqueadas, que se orientam circunferencialmente nas camadas médias do miométrio, partem dois grupos de artérias que proveem sangue para o endométrio: as artérias retas, que irrigam a camada basal, e as artérias espirais, que irrigam a camada funcional.

Ciclo menstrual

Estrógenos e progesterona controlam grande parte da estrutura e das funções dos órgãos do sistema genital feminino. A proliferação, diferenciação e secreção das células epiteliais, como também o tecido conjuntivo, dependem desses hormônios. Mesmo antes do nascimento, esses órgãos são influenciados por estrógenos e progesterona, que circulam no sangue materno e alcançam o feto pela placenta (Figura 22.19). Depois da

menopausa, a síntese diminuída desses hormônios causa uma involução geral dos órgãos reprodutores.

Depois da puberdade, os hormônios ovarianos, por estímulo da adeno-hipófise, fazem com que o endométrio passe por modificações estruturais cíclicas durante o ciclo menstrual, cuja duração é variável, com média de 28 dias.

Ciclos menstruais geralmente começam entre 12 e 15 anos de idade e continuam até os 45 a 50 anos. Como os ciclos menstruais são consequência de eventos ovarianos relacionados com a produção de ovócitos, a mulher só é fértil durante o período em que tem esses ciclos.

Para finalidades práticas, considera-se o começo de um ciclo como o dia em que se inicia o sangramento menstrual. Este sangramento consiste em minúsculos fragmentos de endométrio misturados com sangue dos vasos sanguíneos rompidos durante a menstruação. A fase menstrual do ciclo dura em média 3 a 4 dias. A fase seguinte do ciclo menstrual é denominada fase proliferativa, que é seguida pela fase secretória (ou luteal). Esta última começa após a ovulação e dura aproximadamente 14 dias. A duração da fase proliferativa é variável, em média 10 dias. Apesar dessa divisão em fases, as mudanças estruturais que acontecem durante o ciclo são graduais; a divisão em fases depende da secreção diferencial de hormônios ovarianos, que se reflete em diferentes situações funcionais e clínicas da mulher durante o ciclo.

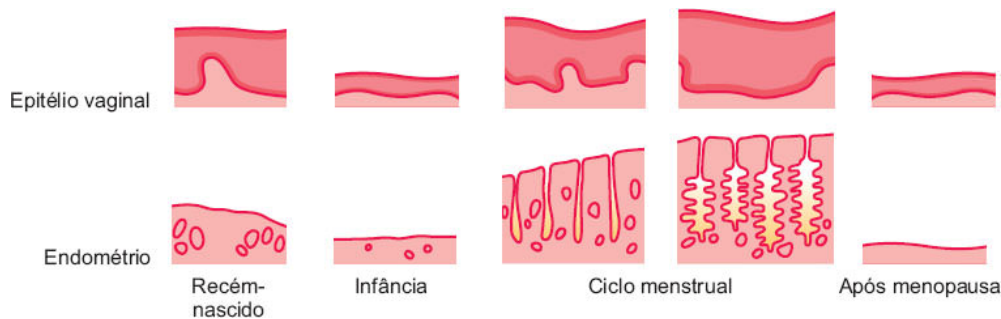



FIGURA 22.19 Durante toda a vida de uma mulher, a estrutura e as funções do epitélio vaginal e do endométrio são influenciadas por hormônios ovarianos.

Fase proliferativa, folicular ou estrogênica

A mucosa uterina é bastante delgada após sofrer descamação na fase menstrual, medindo cerca de 0,5 mm de espessura. O começo da fase proliferativa coincide com o crescimento rápido de um pequeno grupo de folículos ovarianos que estão provavelmente na transição entre folículos pré-antrais e antrais. Quando sua teca interna se desenvolve mais intensamente, esses folículos começam a secretar ativamente estrógenos, cujas concentrações plasmáticas aumentam gradualmente.

Os estrógenos agem no endométrio induzindo a proliferação celular, que reconstitui o endométrio perdido durante a menstruação (os estrógenos agem também em outras partes do sistema genital, por exemplo, induzindo a produção de cílios nas células do epitélio da tuba uterina) (ver Figura 22.19).

Durante a fase proliferativa, o endométrio está coberto por um epitélio colunar simples (Figura 22.20). As glândulas uterinas, formadas por um epitélio colunar simples, são tubos retilíneos, e seu lúmen é estreito (Figura 22.21). As células epiteliais

gradualmente acumulam cisternas de retículo endoplasmático granuloso, e o complexo de Golgi aumenta de tamanho em preparação para o crescimento da sua atividade secretora. Ao término da fase proliferativa, o endométrio mede cerca de 2 a 3 mm de espessura.

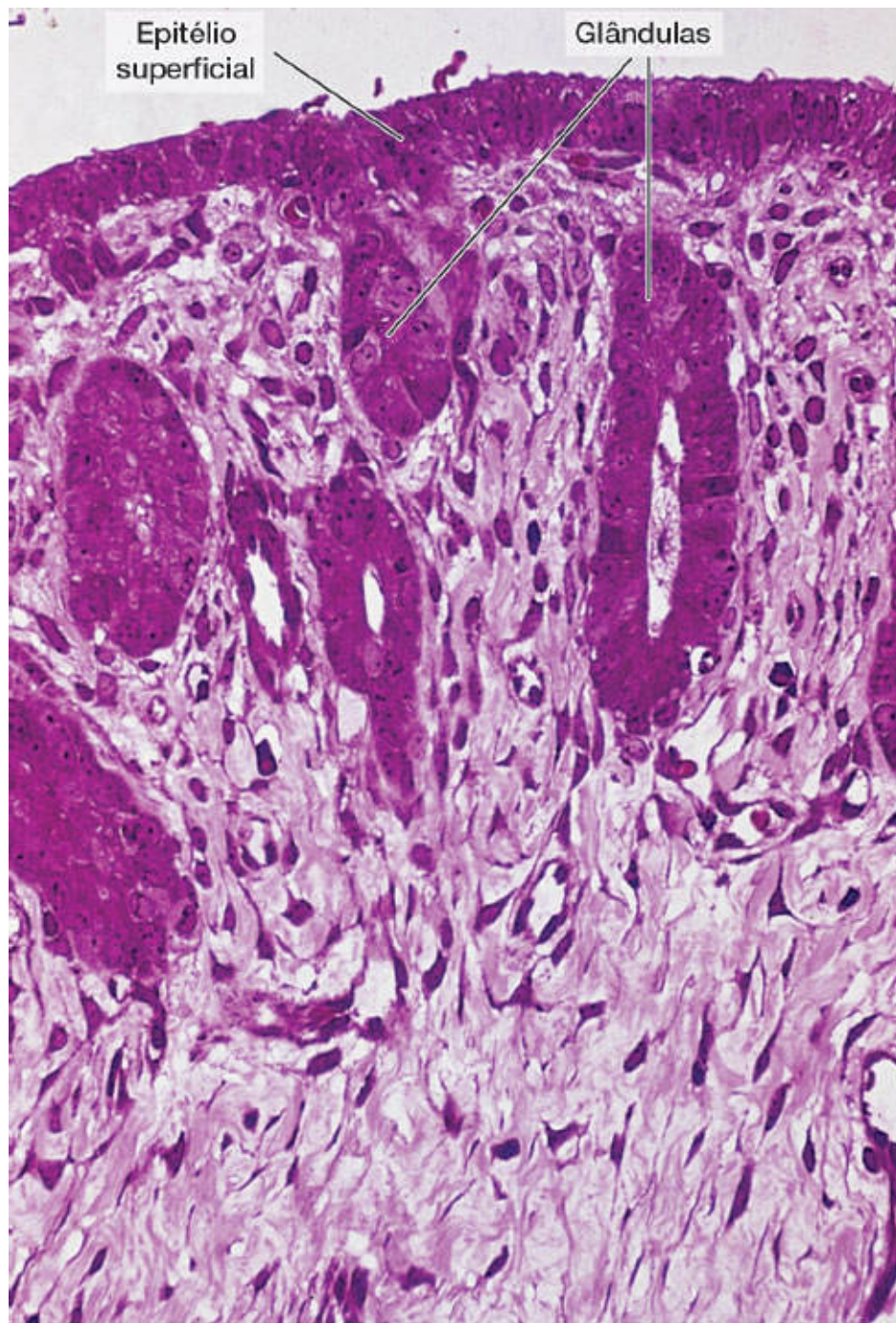



FIGURA 22.20 Região superficial do endométrio durante a fase proliferativa, que mostra o epitélio superficial e as glândulas uterinas envolvidas pela lâmina própria composta de tecido conjuntivo frouxo. (Fotomicrografia. Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Fase secretória ou luteal

A fase secretória começa depois da ovulação e resulta da ação da progesterona secretada pelo corpo lúteo que se forma após a ovulação. A progesterona continua estimulando as células epiteliais das glândulas que já haviam crescido na fase proliferativa por ação do estrógeno. As células epiteliais começam a acumular glicogênio na porção infranuclear. Em seguida, a quantidade de glicogênio das células diminui, e produtos de secreção dilatam o lúmen das glândulas. Uma característica morfológica importante dessa fase é o fato de as glândulas se tornarem muito tortuosas (Figura 22.22). Nesse período, o endométrio alcança sua máxima espessura (cerca de 5 mm), como resultado do crescimento da mucosa, do acúmulo de secreção e do edema no estroma. Mitoses são raras durante a fase secretória.

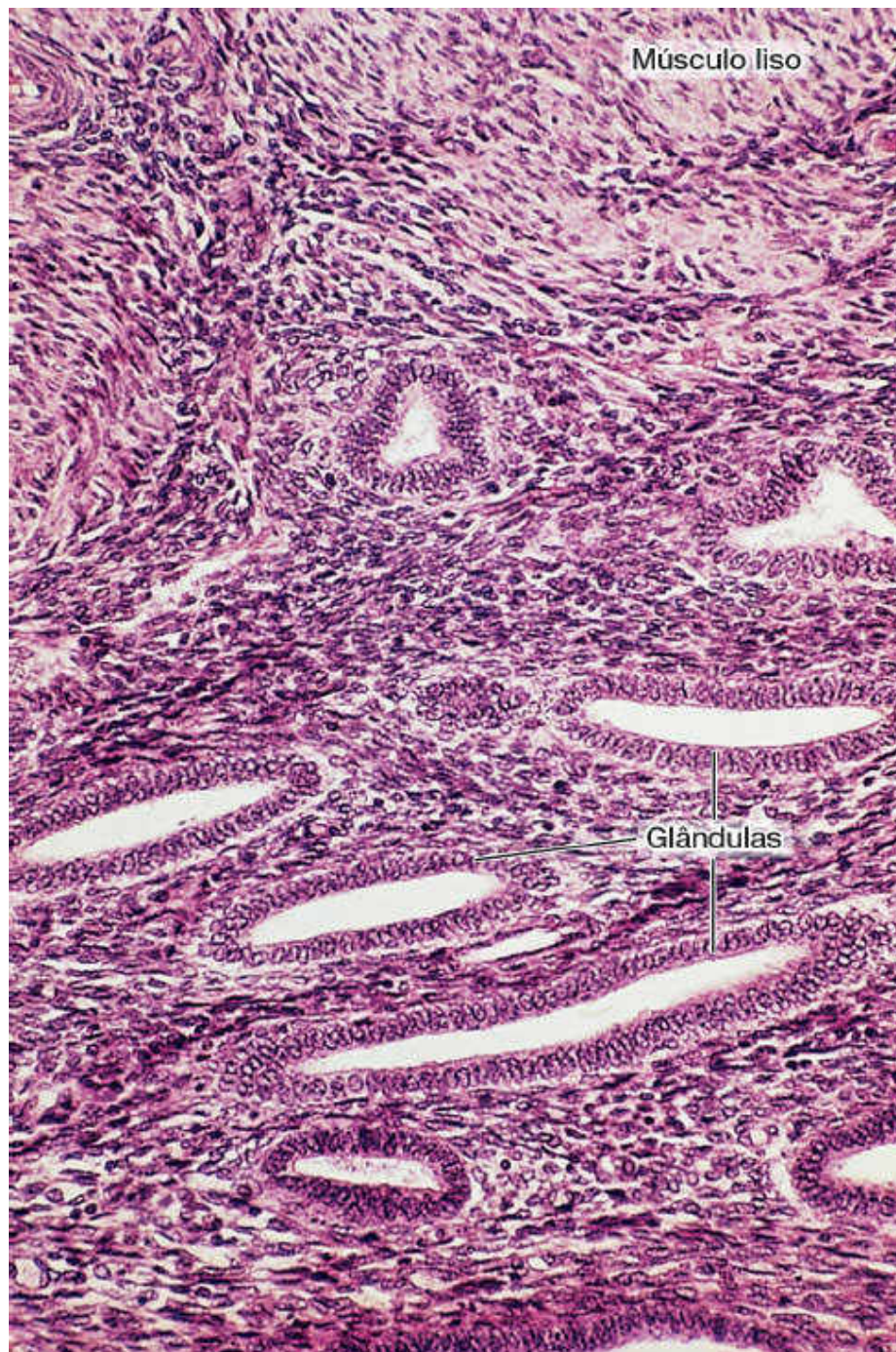



FIGURA 22.21 Glândulas uterinas retilíneas em um endométrio na fase proliferativa. Observa-se também músculo liso do miométrio. (Fotomicrografia. HE. Pequeno aumento.)

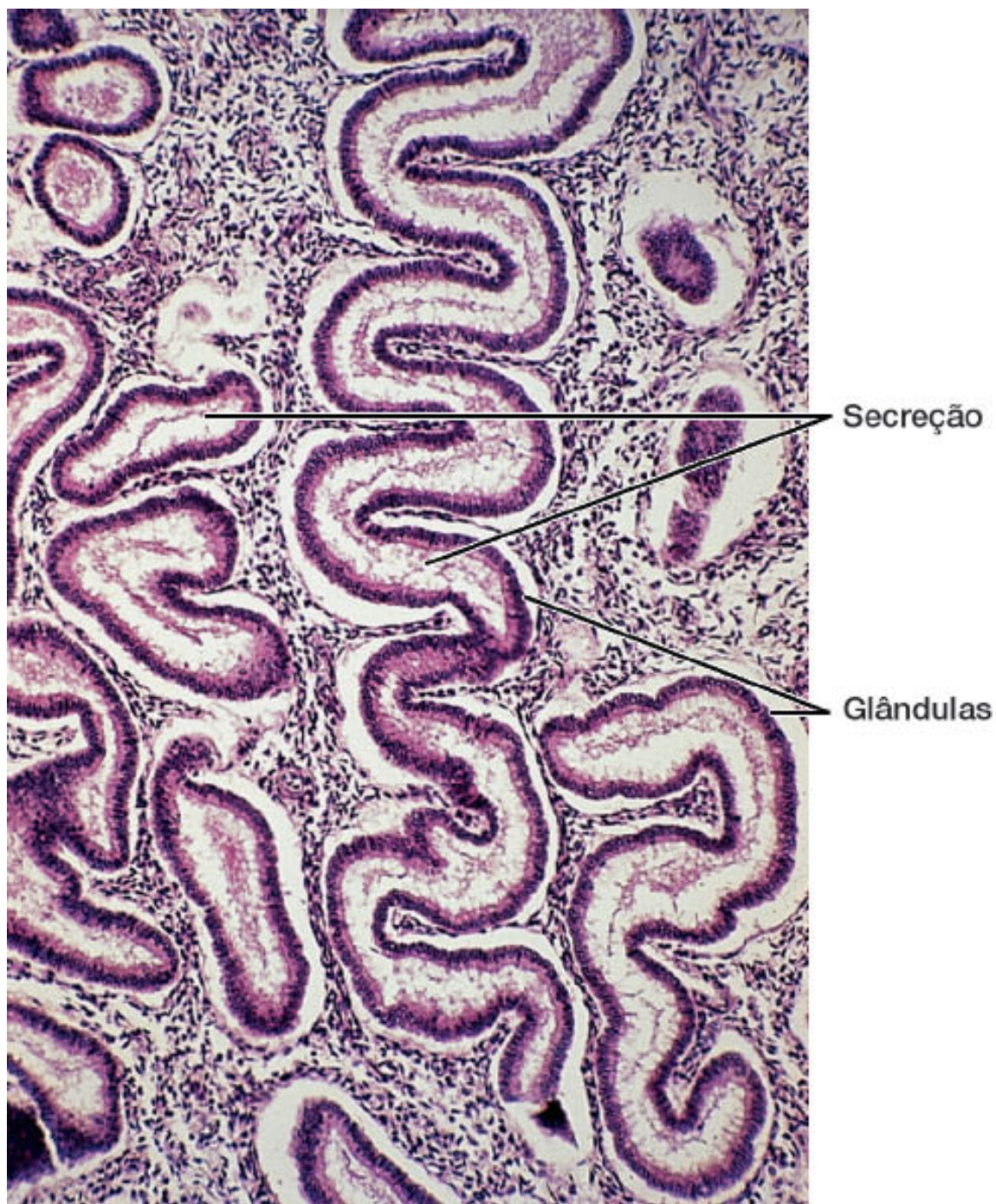



FIGURA 22.22 Durante a fase luteal, as glândulas uterinas se tornam tortuosas e o seu lúmen é preenchido por secreção. Certo grau de edema é observado no tecido conjuntivo. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Se tiver ocorrido fertilização, o embrião terá sido transportado ao útero e aderido ao epitélio uterino durante a fase secretória, cerca de 7 ou 8 dias depois da ovulação. É possível que a secreção das glândulas seja uma fonte de nutrição para o embrião antes de sua implantação no endométrio.

Um papel importante da progesterona é inibir contrações das células musculares lisas do miométrio, que poderiam interferir na implantação do embrião.

Fase menstrual

Se não ocorre a fertilização do ovócito e a implantação do embrião, o corpo lúteo deixa de funcionar 10 a 12 dias depois da ovulação. Em consequência, diminuem rapidamente os níveis de estrógenos e, principalmente, progesterona no sangue. Ocorrem vários ciclos de contração das artérias espirais do endométrio, que são fonte para a irrigação da camada funcional. Disso resulta um bloqueio do fluxo de sangue, produzindo isquemia e causando morte (por necrose) das paredes das artérias, assim como das células da porção da camada funcional do endométrio irrigada por esses vasos. As artérias se rompem após os locais de constrição; então, o sangramento começa. A maior parte da camada funcional do endométrio é separada da mucosa e cai no lúmen uterino, fazendo parte do fluido menstrual. O resto do endométrio encolhe devido à perda de fluido intersticial. A quantidade de endométrio e sangue perdida varia de uma mulher para outra, e até mesmo na mesma mulher em diferentes ciclos.

HISTOLOGIA APLICADA

Contracepção

Alguns dos procedimentos comuns para contracepção relacionados com o conhecimento da estrutura e fisiologia do sistema genital feminino são:

- Ingestão de hormônios ovarianos (a “pílula”), que inibe o pico de secreção de LH, o qual induz a ovulação
- Utilização do dispositivo intrauterino (DIU), que consiste na inserção de um pequeno pedaço de plástico ou cobre dentro da cavidade uterina. Supõe-se que ele cause uma reação inflamatória local que é espermicida
- Ingestão de um composto (mifepristona, “pílula do dia seguinte”), que é um análogo da progesterona. Esse composto se liga aos receptores de progesterona no útero, prevenindo a ação do hormônio e, consequentemente, a implantação do embrião.

Ao término da fase menstrual, o endométrio é reduzido a uma espessura muito delgada (a camada basal). Assim, ele está pronto para iniciar um novo ciclo, pois suas células começam a se dividir para reconstituir a mucosa por ação de estrógenos secretados em quantidades crescentes por folículos em ativo crescimento. A Tabela 22.1 resume os principais eventos do ciclo menstrual.

Endométrio gravídico

Se houve uma implantação embrionária, as células trofoblásticas produzem HCG, que estimula o corpo lúteo a continuar secretando progesterona. Portanto, assim que a gravidez se estabelece, a menstruação não ocorre, e o ciclo menstrual cessa durante toda a duração da gestação. A progesterona faz as glândulas uterinas tornarem-se mais dilatadas e mais tortuosas, bem como produzirem mais secreção do que durante a fase secretória.

Implantação, decídua e placenta

A implantação ou nidação compreende a adesão do embrião às células do epitélio endometrial, seguida pela penetração do embrião na mucosa uterina. Esse tipo de implantação é chamado de intersticial e acontece em humanos e em alguns outros mamíferos. O processo começa ao redor do sétimo dia, e, em torno do nono ou décimo dia após a ovulação, o embrião está totalmente imerso no endométrio, do qual receberá proteção e nutrição durante a gravidez.

Após a implantação do embrião, o tecido conjuntivo endometrial sofre mudanças profundas. Os fibroblastos da lâmina própria aumentam de tamanho, tornam-se arredondados e exibem características de células produtoras de proteínas. Eles são então chamados de células deciduais, e o endométrio inteiro recebe o nome de decídua. Esta pode ser dividida em três porções: decídua basal, situada entre o embrião e o miométrio; decídua capsular, entre o embrião e o lúmen uterino; e decídua parietal, no restante da mucosa uterina (Figura 22.23).

► Placenta

A placenta é um órgão temporário que serve como local de trocas fisiológicas entre a mãe e o embrião ou feto. Consiste em uma parte fetal (cório) e uma parte materna (decídua basal). Assim, a placenta é composta de células derivadas de dois indivíduos geneticamente distintos.

Tabela 22.1

Resumo dos principais acontecimentos do ciclo menstrual.

Acontecimentos	Fase proliferativa	Fase secretória ou luteal	Fase menstrual
Principais ações dos hormônios hipofisários	O FSH estimula o crescimento rápido de folículos ovarianos	O pico de LH no início da fase secretória, liberado por estímulo de estrógeno, induz a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo	–
Principais eventos no ovário	Crescimento de folículos ovarianos O folículo dominante alcança a fase de folículo pré-ovulatório	Ovulação Desenvolvimento do corpo lúteo Degeneração do corpo lúteo	–
Hormônio ovariano predominante	Estrógenos produzidos pelos folículos em crescimento agem na vagina, na tuba e no útero	A progesterona produzida pelo corpo lúteo age principalmente no útero A produção de progesterona cessa	–
Principais eventos no endométrio	Crescimento da mucosa após a menstruação	Crescimento adicional da mucosa	Descamação de parte da mucosa cerca de 14 dias após a ovulação

		As glândulas se tornam tortuosas Secreção	

FSH: hormônio foliculoestimulante; LH: hormônio luteinizante.

A decídua basal fornece sangue arterial materno para a placenta e recebe sangue venoso de espaços sanguíneos que existem dentro dela. A placenta é também um órgão endócrino, pois produz hormônios como HCG, tireotrofina coriônica, corticotrofina coriônica, estrógenos e progesterona. Também secreta um hormônio proteico chamado de somatomamotrofina coriônica humana, que tem atividade lactogênica e estimula o crescimento.

Informações mais detalhadas sobre o desenvolvimento embrionário e a estrutura e a formação da placenta devem ser buscadas em livros-texto de embriologia.

HISTOLOGIA APLICADA

A adesão inicial do embrião normalmente ocorre nas paredes ventrais ou dorsais do corpo do útero. Com certa frequência, o embrião se prende perto do orifício interno do canal cervical. Nesse caso, a placenta fica interposta entre o feto e a vagina, obstruindo a passagem do feto durante o parto. Tal situação (chamada de placenta prévia) deve ser reconhecida pelo médico, e o feto precisa ser resgatado por uma cirurgia cesariana; caso contrário, pode morrer. Às vezes, como já se mencionou, o embrião adere ao epitélio da tuba uterina, onde pode iniciar seu desenvolvimento. Muito raramente, o zigoto pode entrar na cavidade abdominal, prender-se ao peritônio e se desenvolver.

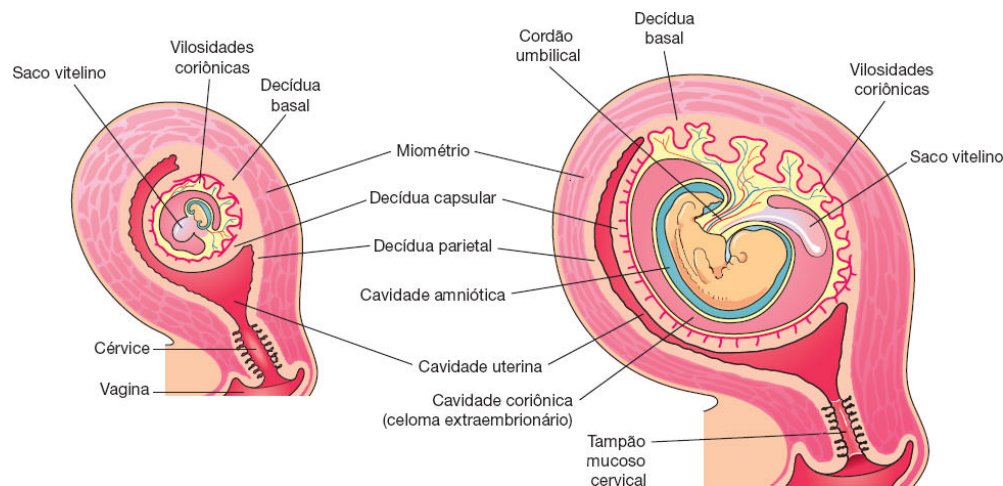



FIGURA 22.23 Durante a gravidez, as células conjuntivas endometriais se transformam em células deciduais. O endométrio é chamado então de decídua, na qual podem ser reconhecidas três regiões: basal, capsular e parietal.

► Cérvice uterina

A cérvice é a porção cilíndrica e mais baixa do útero (ver Figura 22.1), cuja estrutura histológica difere do restante do útero. A mucosa é revestida por um epitélio simples colunar secretor de muco. A cérvice tem poucas fibras de músculo liso e consiste principalmente (85%) em tecido conjuntivo denso. Sua extremidade externa, que provoca saliência no lúmen da vagina, é revestida por epitélio estratificado pavimentoso.

A mucosa da cérvice contém as glândulas mucosas cervicais, que se ramificam intensamente. Esta mucosa não sofre mudanças notáveis durante o ciclo menstrual e não descama durante a menstruação. Na gravidez, porém, as células das glândulas mucosas cervicais proliferam e secretam um líquido mucoso mais abundante e mais viscoso.

As secreções cervicais têm um papel importante na fertilização. Na época da ovulação, as secreções mucosas são mais fluidas e facilitam a penetração do esperma no útero. Na fase luteal ou na gravidez, os níveis de progesterona alteram as secreções mucosas, de modo que elas se tornam mais viscosas e previnem a passagem de esperma e de microrganismos para o interior do útero. A dilatação da cérvice que precede o parto se deve a intensa colagenólise, que promove o amolecimento de sua parede.

HISTOLOGIA APLICADA

O câncer do colo do útero (câncer cervical) pode ser derivado do epitélio de revestimento (aproximadamente 85% dos casos) ou do epitélio glandular (mais de 10% dos casos). Antigamente, era uma das causas mais frequentes de morte em mulheres adultas. Atualmente, embora sua incidência seja alta, a taxa de mortalidade relacionada com esse tumor é relativamente baixa (8 a cada 100 mil). Isso se deve ao diagnóstico do carcinoma em suas fases precoces, resultado de exames periódicos do colo do útero e análise citológica de esfregaços do epitélio cervical (teste de Papanicolaou).

VAGINA

A parede da vagina não tem glândulas e consiste em três camadas: mucosa, muscular e adventícia. O muco existente no lúmen da vagina se origina das glândulas da cérvice uterina.

O epitélio da mucosa vaginal de uma mulher adulta é estratificado pavimentoso e tem uma espessura de 150 a 200 μm. Suas células podem conter uma pequena quantidade de queratina; porém, não ocorre queratinização intensa com transformação das células em placas de queratina, como nos epitélios queratinizados típicos (Figura 22.24). Sob o estímulo de estrógenos, o epitélio vaginal sintetiza e acumula grande quantidade de glicogênio, que é depositado no lúmen da vagina quando as células do epitélio vaginal descamam. Bactérias da vagina metabolizam o glicogênio e produzem ácido láctico,

responsável pelo pH da região, que é normalmente baixo. O ambiente ácido tem ação protetora contra alguns microrganismos patogênicos.

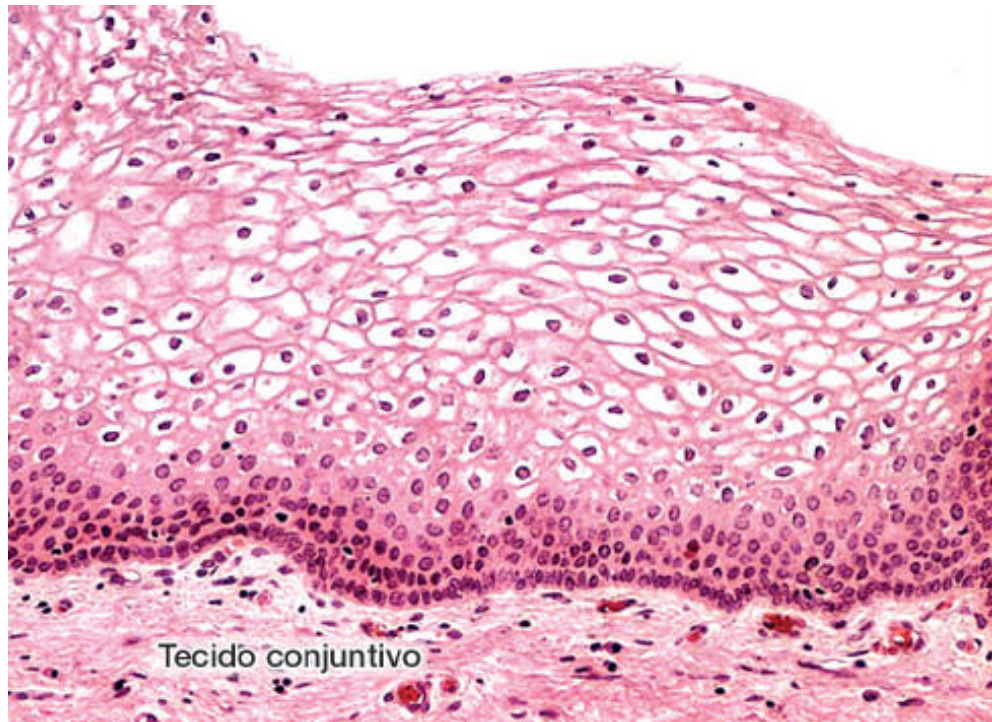



FIGURA 22.24 Epitélio estratificado pavimentoso da vagina, apoiado em um tecido conjuntivo denso. O citoplasma das células epiteliais é claro por causa do acúmulo de grande quantidade de glicogênio. (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

HISTOLOGIA APLICADA

Citologia esfoliativa

A citologia esfoliativa é o estudo das características de células de várias superfícies do corpo que normalmente descamam. O exame citológico de células coletadas da vagina fornece informações de muita importância clínica. Na mucosa vaginal de uma mulher adulta, são facilmente identificados cinco tipos de células: as da porção interna da camada basal (células basais), as da porção externa da camada basal (células parabasais), as da camada intermediária, as pré-queratinizadas e as queratinizadas. Com base nas proporções dos tipos de células que aparecem em um esfregaço vaginal, podem ser obtidas valiosas informações sobre o estado hormonal da paciente (níveis de estrógeno e progesterona).

Antigamente, este exame era muito importante para se determinar a normalidade ou anormalidade do ciclo menstrual, assim como a duração aproximada das suas fases. Atualmente, tais parâmetros são obtidos com mais facilidade e precisão por meio da dosagem de hormônios no plasma.

Sua grande importância atual é a possibilidade de observar células cancerosas no esfregaço vaginal, possibilitando a descoberta precoce de câncer.

A lâmina própria da mucosa vaginal é composta de tecido conjuntivo frouxo muito rico em fibras elásticas. Dentre as células da lâmina própria, há quantidades relativamente grandes de linfócitos e neutrófilos. Durante certas fases do ciclo menstrual,

esses dois tipos de leucócitos invadem o epitélio e passam para o lúmen da vagina.

A camada muscular da vagina é composta principalmente de conjuntos longitudinais de fibras musculares lisas. Há alguns pacotes circulares, especialmente na parte mais interna (próximo à mucosa).

Externamente à camada muscular, uma camada de tecido conjuntivo denso, a adventícia, rica em espessas fibras elásticas, une a vagina aos tecidos circunvizinhos. A grande elasticidade da vagina se deve ao elevado número de fibras elásticas no tecido conjuntivo de sua parede, no qual há um plexo venoso extenso, feixes nervosos e grupos de células nervosas.

GENITÁLIA EXTERNA

A genitália externa feminina, ou vulva, consiste em clitóris, pequenos lábios e grandes lábios, além de algumas glândulas que se abrem no vestíbulo, o espaço que corresponde à abertura externa da vagina, delimitado pelos pequenos lábios.

A uretra e os ductos das glândulas vestibulares se abrem no vestíbulo. As glândulas vestibulares maiores, ou glândulas de Bartholin, situam-se a cada lado do vestíbulo e são homólogas às glândulas bulbouretrais no homem. A inflamação dessas glândulas e a formação de cistos muito dolorosos são relatos frequentes nas consultas ao ginecologista. As numerosas glândulas vestibulares menores se localizam mais frequentemente ao redor da uretra e do clitóris. Todas as glândulas vestibulares secretam muco.

O clitóris e o pênis são homólogos em origem embrionária e estrutura histológica. O clitóris, que é coberto por um epitélio estratificado pavimentoso, é formado por dois corpos eréteis que terminam em uma glande clitoridiana rudimentar e um prepúcio.

Os lábios menores são dobras da mucosa vaginal que têm tecido conjuntivo penetrado por fibras elásticas. O epitélio estratificado pavimentoso que os cobre tem uma delgada camada de células queratinizadas na superfície. Glândulas sebáceas e sudoríparas estão nas superfícies internas e externas dos lábios menores, cujo revestimento é, portanto, intermediário entre pele e mucosa.

Os lábios maiores são dobras de pele que contêm uma grande quantidade de tecido adiposo e uma delgada camada de músculo liso. Sua superfície interna tem estrutura histológica semelhante à dos lábios menores, e a externa é coberta por pele e por pelos espessos e ondulados. Glândulas sebáceas e sudoríparas são numerosas em ambas as superfícies.

A genitália externa é abundantemente provida de terminações nervosas sensoriais táteis, além de corpúsculos de Meissner e de Pacini, que contribuem para a fisiologia do estímulo sexual.

GLÂNDULAS MAMÁRIAS

Cada glândula mamária consiste em 15 a 25 lóbulos de glândulas tubuloalveolares compostas, cuja função é secretar leite para nutrir os recém-nascidos. Cada lóbulo, separado dos vizinhos por tecido conjuntivo denso e muito tecido adiposo, é, na realidade, uma glândula individualizada com seu próprio ducto excretor, chamado de ducto galactóforo (Figura 22.25). Esses

ductos, que medem 2 a 4,5 cm de comprimento, emergem independentemente no mamilo, que tem 15 a 25 aberturas, cada uma com aproximadamente 0,5 mm de diâmetro. A estrutura histológica das glândulas mamárias varia de acordo com o sexo, a idade e o estado fisiológico.

► Estrutura das glândulas mamárias durante a puberdade e na mulher adulta

Antes da puberdade, as glândulas mamárias são compostas de porções dilatadas, os seios galactóforos, e várias ramificações desses seios, os ductos galactóforos (ver Figura 22.25). Seu desenvolvimento em meninas durante a puberdade faz parte do processo de aquisição das características sexuais secundárias. Durante esse período, as mamas aumentam de tamanho e desenvolvem um mamilo proeminente. Em meninos, as mamas normalmente permanecem planas.

O aumento das mamas durante a puberdade resulta do acúmulo de tecido adiposo e conjuntivo, além de certo crescimento e ramificação dos ductos galactóforos. A proliferação desses ductos e o acúmulo de gordura se devem ao aumento da quantidade de estrógenos circulantes durante a puberdade.

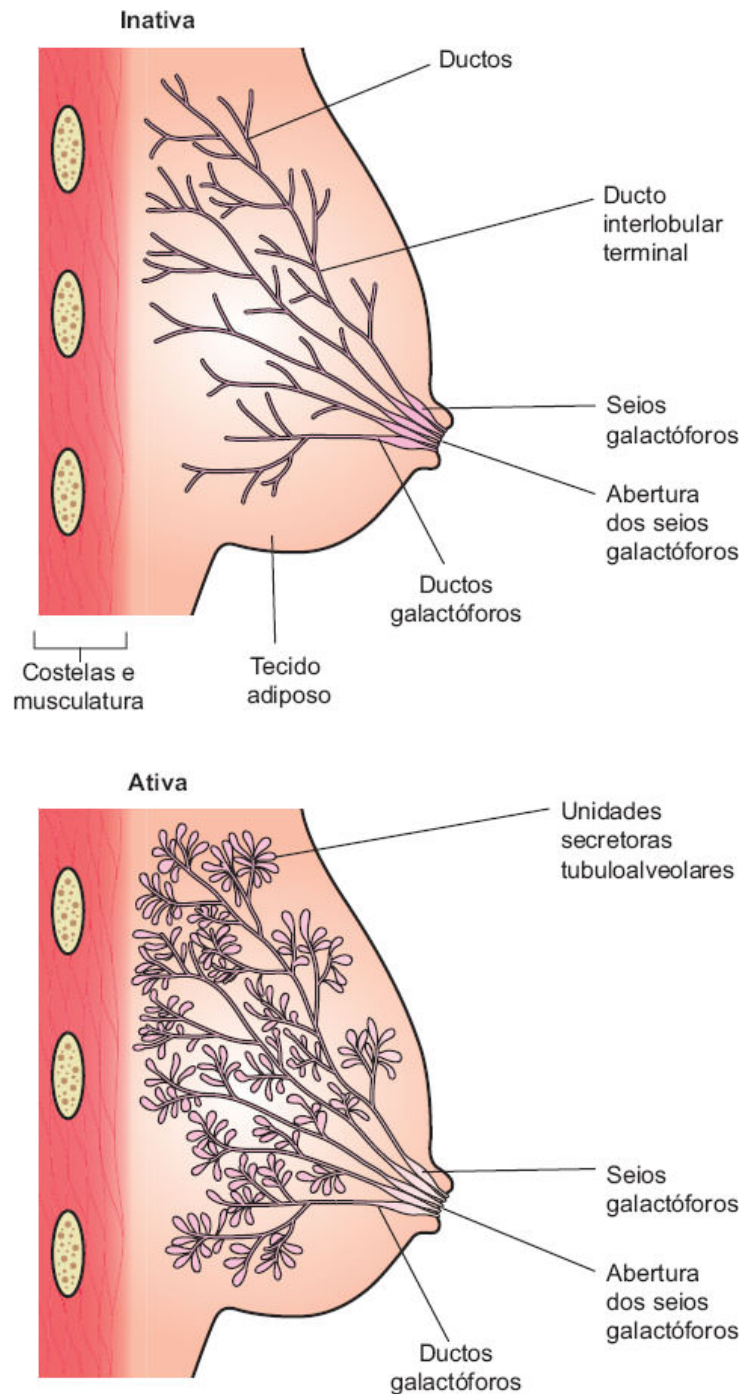



FIGURA 22.25 Desenho esquemático de mama feminina que mostra a glândula mamária inativa e ativa. Cada ducto galactóforo com suas ramificações menores é uma glândula independente e constitui um lóbulo.

Na mulher adulta, a estrutura característica da glândula – o lóbulo – desenvolve-se a partir das extremidades dos menores ductos (Figura 22.26). Um lóbulo consiste em vários ductos intralobulares que se unem em um ducto interlobular terminal (Figura 22.27 A). Cada lóbulo é imerso em tecido conjuntivo intralobular frouxo e muito celularizado, sendo que o tecido conjuntivo interlobular que separa os lóbulos é mais denso e menos celularizado.

Próximo à abertura do mamilo, os ductos galactóforos se dilatam para formar os seios galactóforos (ver Figura 22.25). As aberturas externas dos ductos são revestidas por epitélio estratificado pavimentoso, o qual bruscamente se transforma em estratificado colunar ou cuboide nos ductos galactóforos. O revestimento dos ductos galactóforos e ductos interlobulares terminais é formado por epitélio simples cuboide, envolvido por células mioepiteliais.

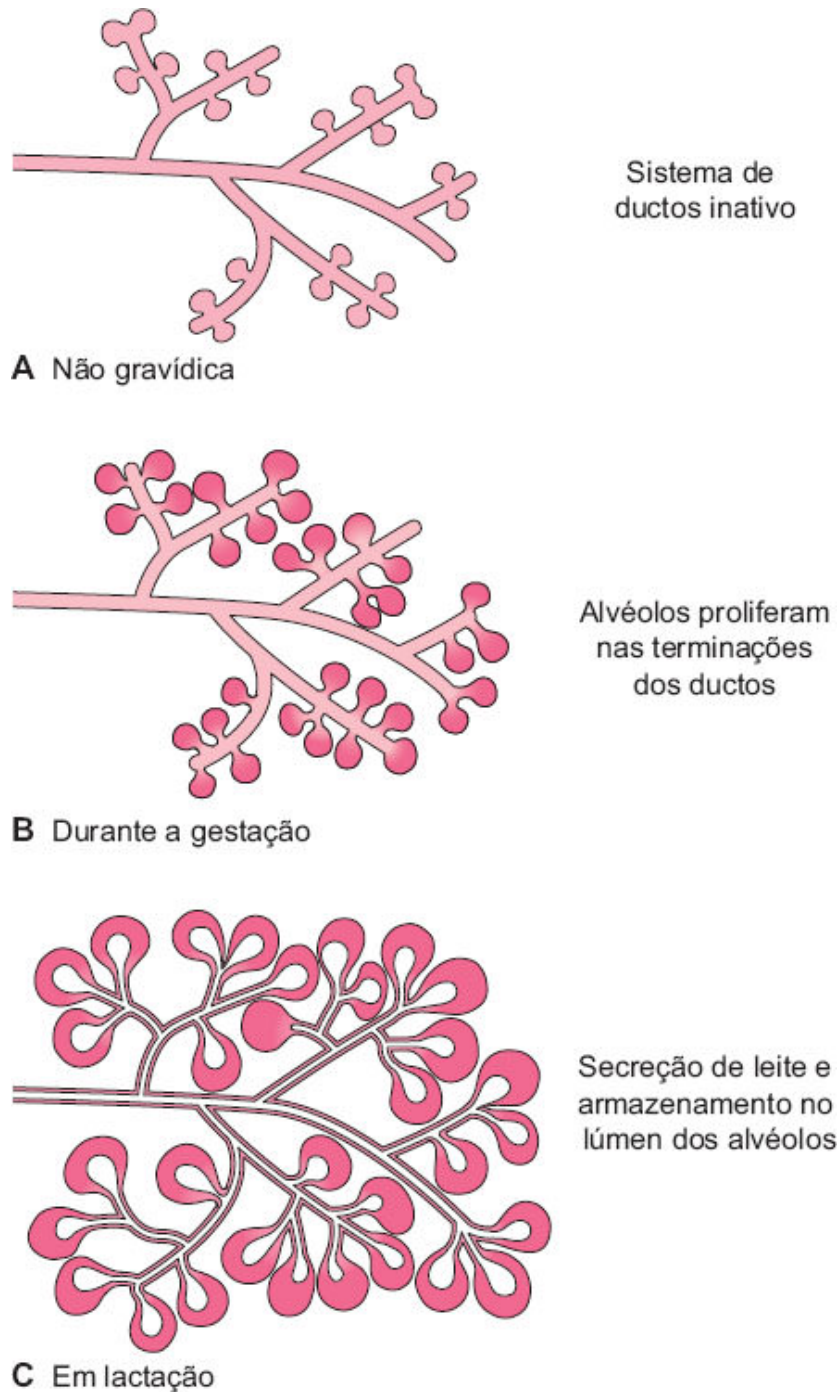



FIGURA 22.26 Modificações da glândula mamária. **A.** Na ausência de gestação, a glândula é quiescente e indiferenciada. Seu sistema de ductos é inativo. **B.** Durante a gestação, os alvéolos proliferam nas extremidades dos ductos e se preparam para a secreção de leite. **C.** Durante a lactação, os alvéolos são completamente diferenciados, e a secreção de leite é abundante. Quando a lactação é suspensa, a glândula reverte ao estado não gravídico.

O tecido conjuntivo que cerca os alvéolos contém muitos linfócitos e plasmócitos. A população de plasmócitos aumenta significativamente no fim da gravidez; eles são responsáveis pela secreção de imunoglobulinas (IgA secretora), que conferem imunidade passiva ao recém-nascido.

A estrutura histológica dessas glândulas sofre pequenas alterações durante o ciclo menstrual, como, por exemplo, proliferação de células dos ductos em torno da época de ovulação. Essas mudanças coincidem com o período no qual o estrógeno circulante está no seu pico. A maior hidratação do tecido conjuntivo na fase pré-menstrual pode provocar aumento do volume da mama.

O mamilo tem forma cônica e pode ser rosa, marrom-claro ou marrom-escuro. Externamente, é coberto por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado contínuo com o da pele adjacente. A pele ao redor do mamilo constitui a aréola. Sua cor escurece durante a gravidez, como resultado de acúmulo local de melanina, e após o parto pode ficar mais claro, mas raramente retorna à sua tonalidade original. O epitélio do mamilo repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo rico em fibras musculares lisas, as quais estão dispostas circularmente ao redor dos ductos galactóforos mais profundos e paralelamente a eles quando entram no mamilo. O mamilo é provido de abundantes terminações nervosas sensoriais, importantes para produzir o reflexo da ejeção do leite pela secreção de ocitocina (ver Capítulo 20, *Glândulas Endócrinas*).

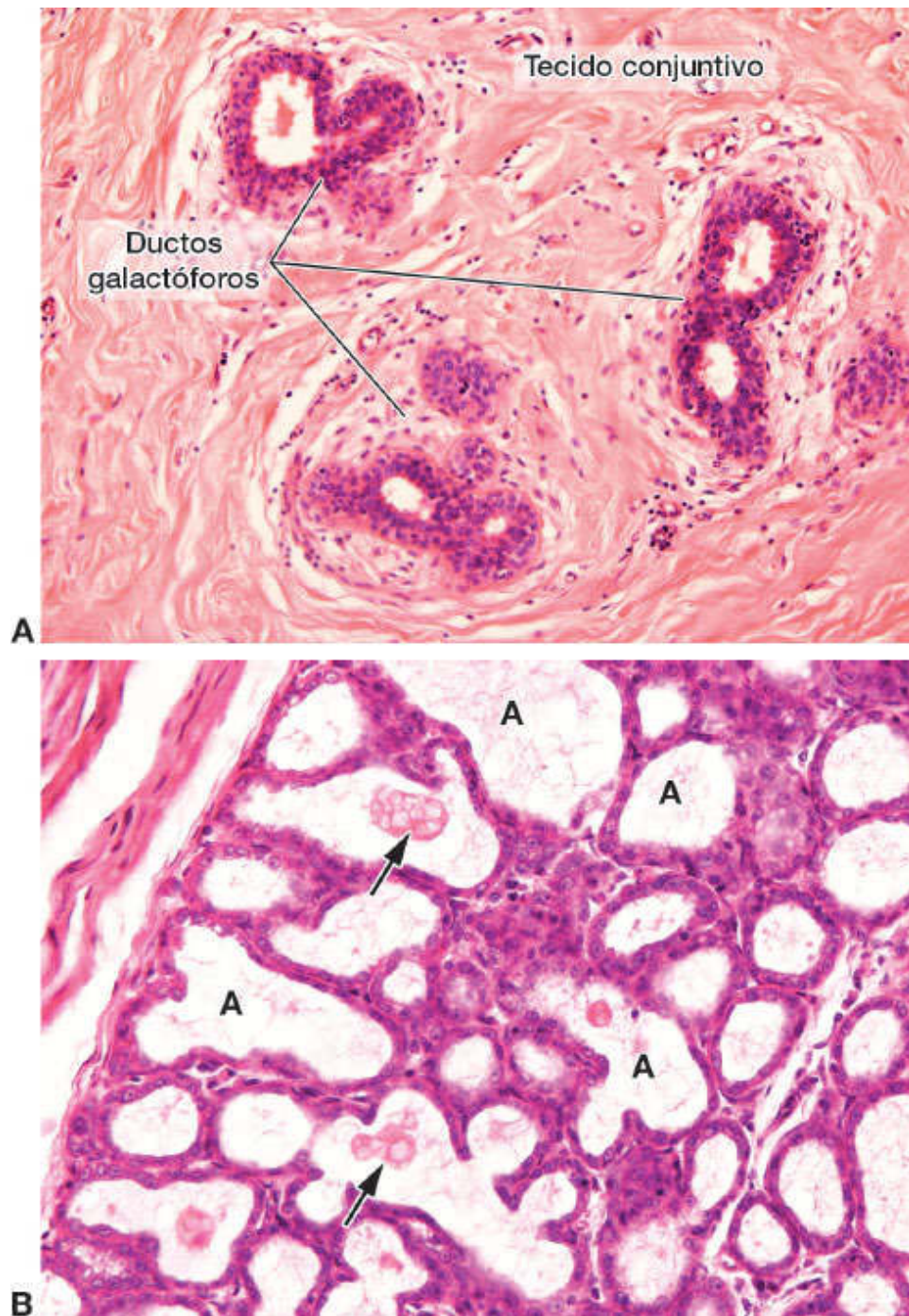



FIGURA 22.27 Glândula mamária em repouso e em lactação. **A.** No estado de repouso, a glândula é formada por ductos galactóforos imersos em tecido conjuntivo. **B.** Durante a lactação, há crescimento de inúmeros alvéolos (A) nas extremidades dos ductos galactóforos que cresceram e se ramificaram; frequentemente se observa secreção no interior dos alvéolos (*setas*). (Fotomicrografia. HE. Médio aumento.)

Glândulas mamárias durante a gravidez e a lactação

As glândulas mamárias sofrem intenso crescimento durante a gravidez por ação sinérgica de vários hormônios, principalmente estrógenos, progesterona, prolactina e lactogênio placentário humano. Uma das ações desses hormônios é o desenvolvimento de alvéolos nas extremidades dos ductos interlobulares terminais (ver Figuras 22.25 e 22.26). Os alvéolos são conjuntos esféricos ou arredondados de células epiteliais, que são as estruturas ativamente secretoras de leite na lactação (ver Figura 22.27 B). Quatro a seis células mioepiteliais de forma estrelada envolvem cada alvéolo e se localizam entre as células epiteliais alveolares e a lâmina basal do epitélio. Durante a lactação, a quantidade de tecido conjuntivo e adiposo diminui consideravelmente em relação ao parênquima.

Algumas gotículas de gordura e vacúolos secretores limitados por membrana contendo vários agregados de proteínas de leite são encontrados no citoplasma apical das células alveolares no fim da gestação. Na lactação, as células secretoras se tornam cuboides pequenas e baixas, e o seu citoplasma apresenta gotículas esféricas de vários tamanhos que contêm triglicerídios, principalmente neutros. Essas gotículas de lipídio são liberadas no lúmen envolvidas por uma porção da membrana apical da célula (Figura 22.28). Lipídios constituem aproximadamente 4% do leite humano. O leite produzido pelas células epiteliais dos alvéolos se acumula no lúmen dos alvéolos e dentro dos ductos galactóforos (ver Figura 22.27 B).

Além das gotículas de lipídios, há, na porção apical das células secretoras, um número grande de vacúolos limitados por

membrana que contêm caseínas e outras proteínas do leite, inclusive lactalbumina e IgA. As proteínas constituem aproximadamente 1,5% do leite humano. A lactose, que é o açúcar do leite, é sintetizada a partir de glicose e galactose e constitui aproximadamente 7% do leite humano.

HISTOLOGIA APLICADA

A primeira secreção das glândulas mamárias após o parto é chamada de colostro. Ele contém menos gordura e mais proteína que o leite regular, além de ser rico em anticorpos (predominantemente IgA secretora), que fornecem algum grau de imunidade passiva ao recém-nascido, especialmente no lúmen intestinal.

Quando uma mulher está amamentando, a ação mecânica da sucção do mamilo estimula receptores táteis, resultando em liberação de ocitocina da neuro-hipófise. Esse hormônio causa a contração das células mioepiteliais nos alvéolos e ductos, resultando em expulsão do leite (reflexo de ejeção). Estímulos emocionais negativos, como frustração, ansiedade ou raiva, podem se refletir no funcionamento do hipotálamo e inibir a liberação de ocitocina, prevenindo, assim, o reflexo.

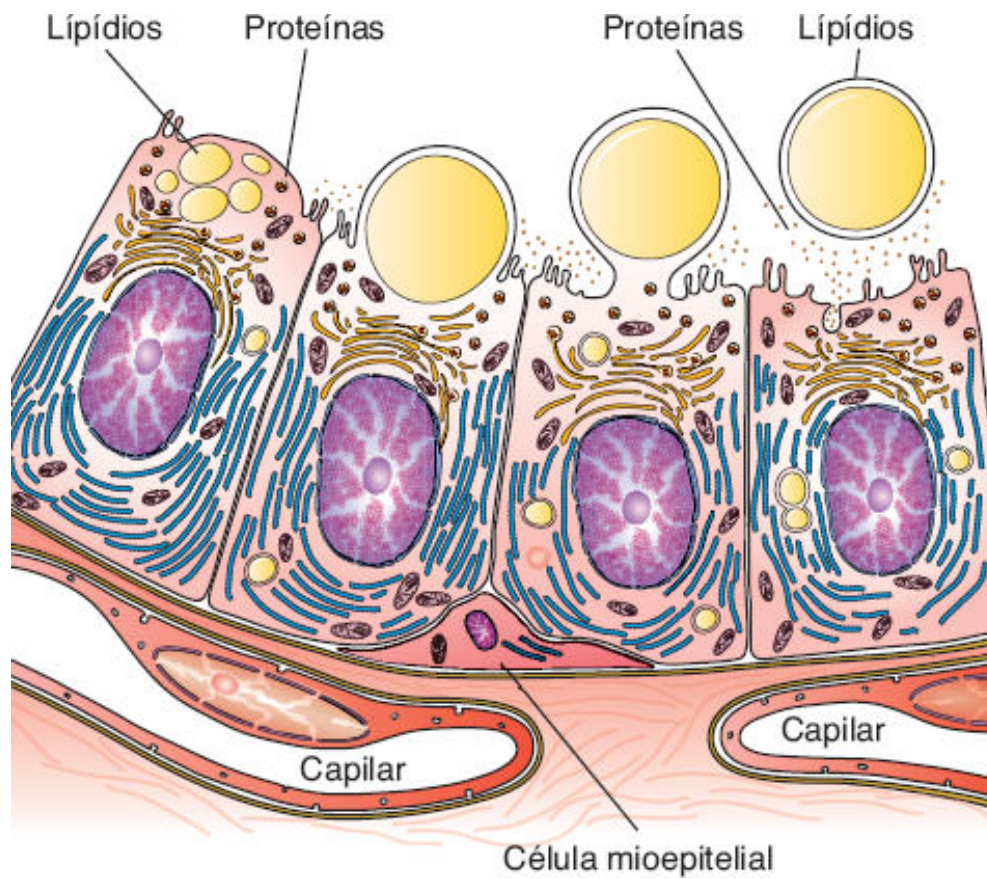



FIGURA 22.28 Células secretoras da glândula mamária. Note, *da esquerda para a direita*, o acúmulo e a extrusão de lipídios e proteínas. As proteínas são liberadas por exocitose.

▶ Regressão pós-lactacional e involução senil das glândulas mamárias

Quando cessa a amamentação (desmame), a maioria dos alvéolos desenvolvidos durante a gravidez sofre degeneração por apoptose. Assim, células inteiras são liberadas no lúmen dos alvéolos, e seus restos são retirados por macrófagos.

Depois da menopausa, ocorre a involução das glândulas mamárias em consequência da diminuição da produção regular de hormônios sexuais. A involução é caracterizada por redução em tamanho e atrofia das porções secretoras e, até certo ponto, dos ductos. Modificações atróficas afetam também o tecido conjuntivo interlobular.

HISTOLOGIA APLICADA

Aproximadamente 9% de todas as mulheres nascidas nos EUA desenvolvem câncer de mama em algum momento de sua vida. A maioria desses cânceres é de carcinomas que se originam de células epiteliais dos ductos galactóforos. Se essas células se espalham para pulmões, cérebro ou osso, provocando metástases nesses órgãos, o carcinoma de mama se torna uma causa importante de morte. A descoberta precoce (por autoexame, mamografia, exame de ultrassom e outras técnicas) e, consequentemente, o tratamento precoce reduzem significativamente a taxa de mortalidade por câncer de mama.

BIBLIOGRAFIA

Brenner RM, Slayden OD. Cyclic changes in the primate oviduct and endometrium. In: Knobil E, Neill JD (Eds.). The physiology of reproduction. New York: Raven Press; 1994.

Gosden RG. Ovulation 1: oocyte development throughout life. In: Gudzinskas JG, Yovich JL (Eds.). Gametes: the oocyte. New York: Cambridge University Press; 1995.

Hillier SG. Hormonal control of folliculogenesis and luteinization. In: Findlay JK (Ed.). Molecular biology of the female reproductive system. San Diego: Academic Press; 1994.

Kenigsberg D, Rosenwaks Z, Hodgen GD. Ovarian follicles maturation, ovulation, and ovulation induction. In: DeGroot LJ et al. (Eds.). Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1995.

Ledger WL, Baird DT. Ovulation 3: endocrinology of ovulation. In: Gudzinskas JG, Yovich JL (Eds.). Gametes: the oocyte. New York: Cambridge University Press; 1995.

Mishell DR Jr. Contraception. In: DeGroot LJ et al. (Eds.). Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1995.

Peters H, McNatty KP. The ovary: a correlation of structure and function in mammals. Berkeley: University of California Press; 1980.

Pitelka DR, Hamamoto ST. Ultrastructure of the mammary secretory cell. In: Mepham TB (Ed.). Biochemistry of lactation. New York: Elsevier; 1983.

Tsafiri A, Dekel N. Molecular mechanisms in ovulation. In: Findlay JK (Ed.). Molecular biology of the female reproductive system. San Diego: Academic Press; 1994.

Vorherr H. The breast: morphology, physiology, and lactation. New York: Academic Press; 1974.

Wynn RM (Ed.). Biology of the uterus. 2. ed. New York: Plenum Press; 1977.

Zuckerman S, Weir BJ (Eds.). The ovary. 2. ed. v. 1. General aspects. New York: Academic Press; 1977.

Questões múltipla escolha

1) Assinale a alternativa incorreta:

a) O sistema genital feminino compõe-se de dois ovários, duas tubas, útero, vagina e genitália externa, e essas estruturas sofrem variações cíclicas a partir da menarca

b) Funcionalmente o sistema genital feminino é responsável pela produção de gametas, pela manutenção do ovócito fertilizado até o nascimento, e pela produção de hormônios

c) Se fizermos um corte nos ovários observaremos: epitélio germinativo, túnica albugínea, região cortical e região medular

d) A região cortical é formada por folículos ovarianos que contêm os ovócitos, enquanto a região medular é constituída por tecido conjuntivo frouxo muito vascularizado

e) As ovogônias entram em meiose, ficam paradas na fase de diplóteno e nunca entram em atresia

2) Sobre os folículos ovarianos pode-se dizer que:

a) Os folículos primordiais são formados na vida fetal e são constituídos pelo ovócito primário envolvido por células achatadas

b) O crescimento folicular tem início na puberdade, depende de FSH, leva a um aumento de volume do ovócito e à proliferação de células foliculares

c) O folículo primário unilaminar apresenta uma camada de células foliculares cuboides; o folículo pré-antral apresenta epitélio estratificado denominado camada granulosa, e a zona pelúcida, composta por glicoproteínas

d) O antro folicular, presente nos folículos antrais, é formado por uma cavidade preenchida com água secretada pelas células granulosas

e) Paralelamente ao crescimento do folículo, as células do estroma se diferenciam e formam as tecas interna e externa, sendo que nesta última há síntese e secreção de estrógeno

3) Assinale as alternativas nas quais a assertiva e a justificativa estão corretas:

a) O folículo ovariano dominante chega à fase madura e pode ser detectado por ultrassom, por causa do grande acúmulo de líquido, fazendo com que a estrutura toda chegue a 2,5cm

b) Apenas folículos primários podem sofrer atresia, porque nesse processo a mitose cessa, as células se separam e o ovócito morre

c) A ovulação ocorre com a ruptura da parede do folículo, porque localmente o edema formado leva à desorganização geral do tecido, aumento na pressão do fluido antral e contração de células musculares lisas

d) O corpo lúteo é considerado uma glândula temporária, porque as células da camada granulosa e da teca interna se reorganizam e secretam progesterona e estrógenos por tempo indeterminado

e) O corpo *albicans* sempre substitui o corpo lúteo, uma vez que tanto após a menstruação quanto durante a gravidez o corpo lúteo degenera por apoptose e a área é invadida por fibroblastos, formando uma cicatriz

4) Assinale as alternativas que associam corretamente estrutura e função:

a) A parede da tuba uterina apresenta três camadas: mucosa, muscular e serosa. Esse órgão tem função exclusiva de conduzir o ovócito ao útero

b) O epitélio da mucosa da tuba uterina apresenta células ciliadas e secretoras, importantes para a condução do ovócito e também para secreção de fatores nutritivos, protetores e de ativação do espermatozoide

c) A parede do útero é formada por três camadas: serosa ou adventícia, miométrio e endométrio, e este órgão responde funcional e morfologicamente a variações hormonais para receber o embrião

d) O endométrio é formado pelas camadas basal e funcional, sendo que esta última sofre as alterações cíclicas e se modifica nas fases proliferativa, secretória e menstrual

e) A fase proliferativa é responsiva a estrógenos, ocorre proliferação das células da glândula e preparação das mesmas para a fase secretória; a fase secretória é responsiva à progesterona, as glândulas tornam-se tortuosas

e secretam muitos fatores; na fase menstrual, com a ausência de estrógeno e progesterona ocorre uma isquemia, e tanto a camada basal quanto a funcional degeneram por necrose e são descamadas

5) Assinale as alternativas incorretas:

a) A cérvice ou colo uterino contém glândulas mucosas cervicais e sua porção externa é formada por epitélio estratificado pavimentoso, tecido extremamente importante para o exame de citologia esfoliativa

b) A parede da vagina é constituída pelas camadas mucosa, muscular e adventícia, sendo que a mucosa é responsável pela síntese do muco presente no lúmen

c) O epitélio e a lâmina própria da mucosa vaginal sofrem as alterações do ciclo menstrual

d) As glândulas mamárias são compostas por glândulas tubuloalveolares que se formam e se modificam independentemente da ação hormonal

e) Durante a gravidez as glândulas mamárias crescem muito com a formação dos alvéolos nas extremidades dos ductos interlobulares; durante a lactação as células alveolares liberam lipídios e secretam caseínas, lactoalbuminas, IgA, entre outras proteínas do leite.

23 SISTEMAS FOTORRECEPTOR E AUDIORRECEPTOR

INTRODUÇÃO

Informações do ambiente externo são constantemente recebidas pelo organismo e enviadas ao sistema nervoso central por meio dos órgãos dos sentidos. Esses órgãos possuem receptores especiais, cuja função é transduzir diferentes formas de energia em alterações do potencial de suas membranas, que são transmitidas ao longo de axônios. No sistema nervoso central essas informações são interpretadas como imagens, cores, posição espacial e muitas outras sensações. Neste capítulo, serão estudados os sistemas fotorreceptor e audiorreceptor.

SISTEMA FOTORRECEPTOR

Os olhos são complexos órgãos fotossensíveis que alcançaram alto grau de evolução, possibilitando uma análise minuciosa da forma dos objetos, seu tamanho e sua cor. Eles se situam no interior de caixas ósseas protetoras – as órbitas.

Os componentes essenciais de um olho são uma câmara escura, uma camada de células receptoras fotossensíveis, um sistema de lentes para focalizar a imagem e um sistema de células para iniciar o processamento dos estímulos e enviá-los ao córtex cerebral.

O olho é constituído por três túnicas dispostas concentricamente: (1) a camada externa, formada pela esclera (ou esclerótica) e pela córnea; (2) a camada média ou túnica vascular, constituída pelo coroide, pelo corpo ciliar e pela íris; e (3) a camada interna ou retina, que se comunica com o cérebro pelo nervo óptico (Figura 23.1). A retina e o nervo óptico são partes do sistema nervoso central, tanto por suas estruturas como por suas funções e origens embriológicas, apesar de se localizarem fora do crânio.

Além desses envoltórios, o olho apresenta o cristalino, ou lente, uma estrutura biconvexa transparente que é mantida em posição graças a um ligamento circular, a zônula ciliar, que se insere sobre um espessamento da camada média, o corpo ciliar (ver Figuras 23.1 e 23.2). Em frente ao cristalino há uma expansão pigmentada e opaca da camada média, que o recobre em parte, a íris.

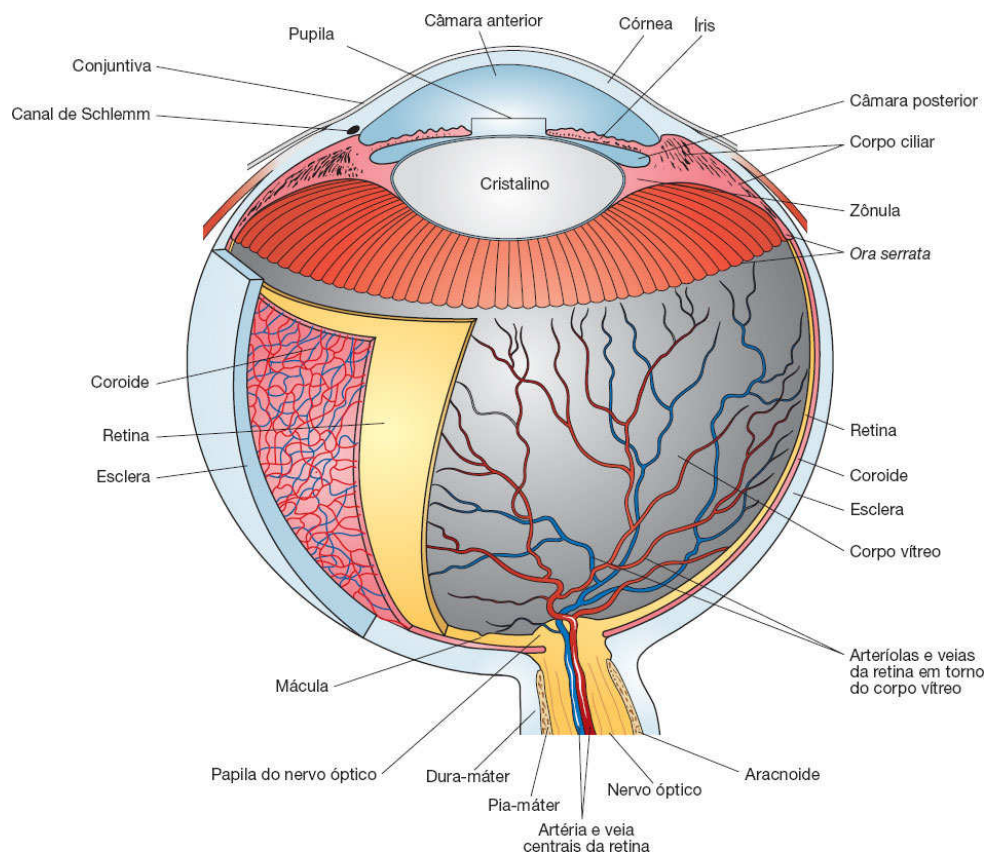



FIGURA 23.1 Principais componentes do olho humano.

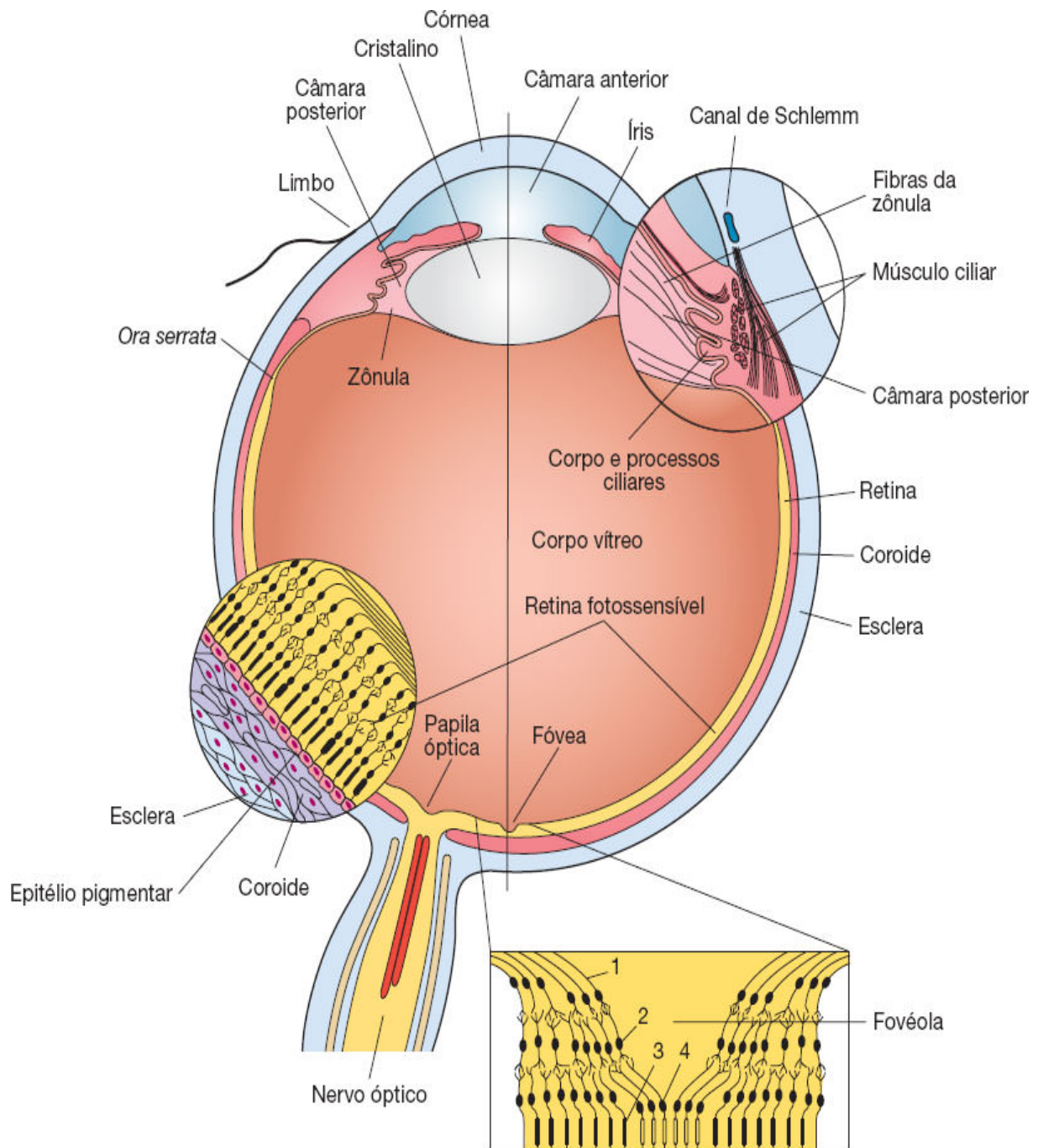



FIGURA 23.2 Desenho esquemático ilustrando a estrutura do olho direito. Parte do corpo ciliar está aumentada no círculo direito superior. O círculo inferior à esquerda é representativo da organização da maior parte da retina. Na parte inferior da figura está destacada a estrutura da região da retina denominada fóvea, onde se projeta o feixe central de raios luminosos. A organização das células é diferenciada na região central da fóvea, denominada fovéola, onde ocorre a maior acuidade visual. 1: axônios de células ganglionares; 2: células

bipolares; 3: bastonetes; 4: cones. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Ham, 1969.)

O olho tem três compartimentos: a câmara anterior, situada entre a íris e a córnea; a câmara posterior, entre a íris e o cristalino; e o espaço vítreo, situado atrás do cristalino e circundado pela retina (ver Figuras 23.1 e 23.2). Nas câmaras anterior e posterior existe um líquido que contém proteínas: o humor aquoso. O espaço vítreo, que é limitado pela retina e pelo cristalino, apresenta-se cheio de uma substância viscosa e gelatinosa, o corpo vítreo.

Note que os termos “interno” e “externo”, com referência ao globo ocular, referem-se à anatomia macroscópica do próprio globo ocular. “Interno” significa uma estrutura que esteja mais próxima do centro do globo, e “externa” é uma estrutura mais periférica do globo ocular.

O aparelho lacrimal e as pálpebras, embora localizados fora do globo ocular, fazem parte do aparelho ocular e também serão objeto de análise neste capítulo.

► Camada externa ou túnica fibrosa

Apresenta-se opaca e esbranquiçada nos seus cinco sextos posteriores. Essa região é denominada esclera (Figura 23.3). É formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas que se entrecruzam e seguem, de modo geral, direções paralelas à superfície do olho.

A superfície externa da esclera apresenta-se envolta por uma camada de tecido conjuntivo denso, a cápsula de Tenon. Esta se

prende à esclera por um sistema muito frouxo de finas fibras colágenas que correm dentro de um espaço chamado espaço de Tenon. Graças a essa disposição, o globo ocular pode sofrer movimentos de rotação em todas as direções. Internamente, entre a esclera e a coroide, encontra-se a lâmina supracoróidea, uma camada de tecido conjuntivo frouxo rica em células que contêm melanina, em fibroblastos e em fibras elásticas.

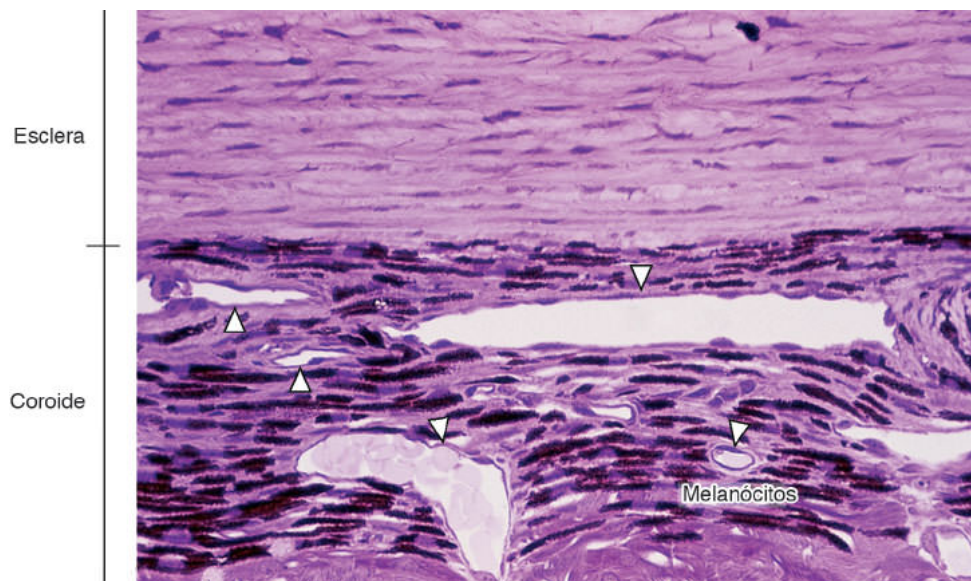



FIGURA 23.3 Corte transversal da coroide (pertencente à túnica média) e da esclera (pertencente à túnica externa). A coroide é uma camada de tecido conjuntivo que possui muitos vasos sanguíneos (*pontas de seta*) e células com pigmento melanina. Grande parte dos nutrientes da retina vem dos vasos sanguíneos da coroide. A esclera é constituída por tecido conjuntivo denso, com feixes paralelos de fibras colágenas. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

No seu sexto anterior, a túnica fibrosa é transparente e recebe o nome de córnea. Em um corte transversal da córnea, distinguem-se cinco regiões: epitélio anterior, membrana de Bowman, estroma,

membrana de Descemet e epitélio posterior ou endotélio. Algumas dessas regiões estão apresentadas na Figura 23.4. O epitélio corneano anterior é estratificado pavimentoso não queratinizado, constituído por cinco a seis camadas celulares. Ele contém numerosas terminações nervosas livres, o que explica a grande sensibilidade da córnea. Habitualmente, são observadas mitoses na camada basal do epitélio, que é dotado de elevada capacidade de regeneração - em 7 dias, todas as células do epitélio anterior da córnea são renovadas. As células mais superficiais desse epitélio apresentam microvilos e micropregas mergulhados em um fluido protetor que contém lipídios e glicoproteínas.

Abaixo do epitélio e de sua membrana basal, observa-se uma camada homogênea e relativamente espessa (7 a 12 μm), constituída por delgadas fibras colágenas cruzadas em todas as direções, a membrana de Bowman (ver Figura 23.4). Este é um componente de grande resistência, que contribui para reforçar a estrutura da córnea.

O estroma da córnea situa-se no interior dessa estrutura; é avascular e apresenta-se constituído por múltiplas camadas de fibras colágenas (ver Figura 23.4), cada uma com fibras orientadas paralelamente entre si. De uma camada para outra, porém, a direção das fibras é diferente, formando vários ângulos. Frequentemente, algumas fibras passam de uma camada para outra, mantendo-as firmemente unidas. Entre as várias camadas de fibras colágenas, encontram-se fibroblastos. O conjunto de células e fibras encontra-se imerso em uma substância fundamental gelatinosa, constituída por um complexo que contém glicoproteínas e condroitim sulfato, e que, após certas colorações, apresenta-se metacromático. Observam-se também, com frequência, leucócitos, principalmente linfócitos, migrando no estroma corneano. A

membrana de Descemet, que delimita internamente o estroma, é uma camada com 5 a 10 μm de espessura, constituída de fibrilas colágenas organizadas como uma rede tridimensional. O epitélio posterior, também chamado de endotélio da córnea, é do tipo pavimentoso simples.

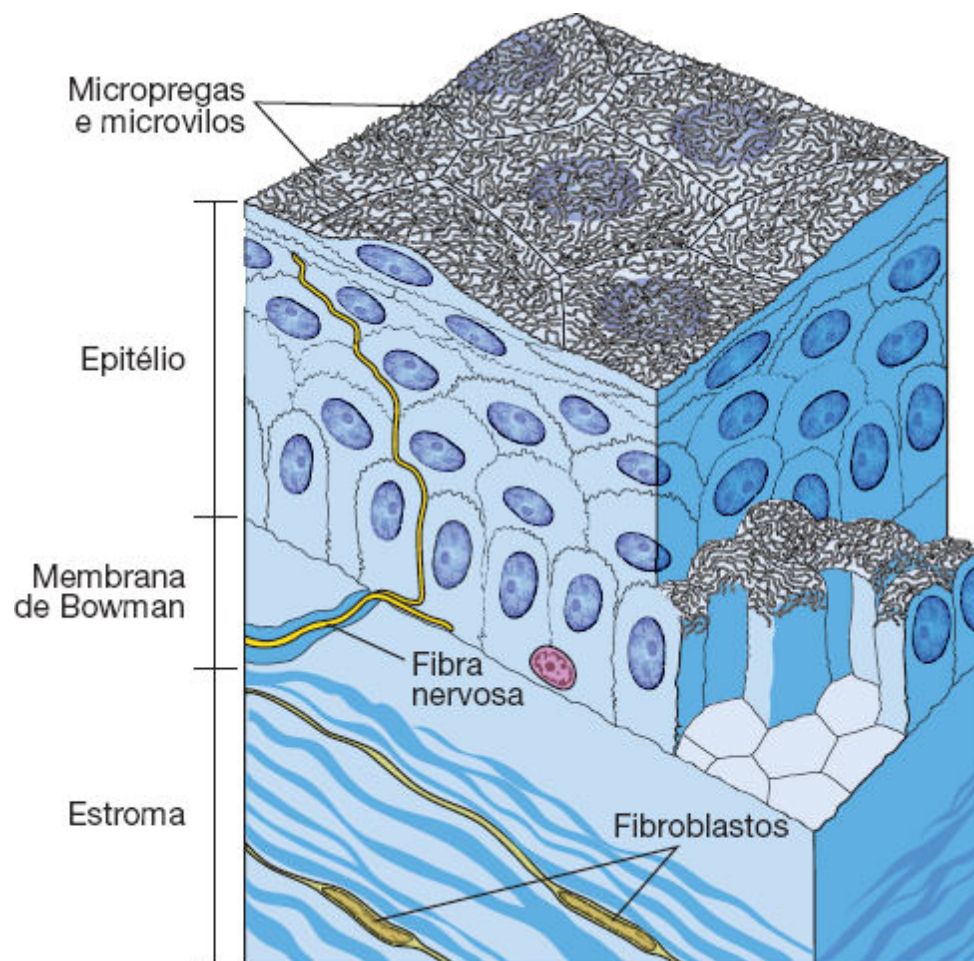



FIGURA 23.4 Esquema da porção anterior da córnea. Estão apresentados o epitélio estratificado pavimentoso, a membrana de Bowman e parte do estroma. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Hogan et al., 1971.)

► Limbo

O limbo, ou transição esclerocorneal, é uma faixa em forma de um anel, que representa a transição da córnea transparente para a esclera, que é opaca. Nesta zona altamente vascularizada existem vasos sanguíneos que assumem papel importante nos processos inflamatórios da córnea. Como ela é uma estrutura avascular, a nutrição de suas células se dá pela difusão de metabólitos dos vasos sanguíneos e do fluido da câmara anterior do olho.

Existe no estroma da transição esclerocorneal (limbo) um canal em forma de anel, de contorno irregular e revestido por endotélio, denominado canal de Schlemm (ver Figura 23.1). Nesse canal, o humor aquoso produzido nos processos ciliares do corpo ciliar (ver adiante) é drenado para o sistema venoso. Isso é possível em razão de um sistema de espaços em labirinto, os espaços de Fontana, que vão do endotélio da córnea ao canal de Schlemm. O epitélio corneano, nessa região, transforma-se gradualmente no epitélio da conjuntiva (ver mais adiante).

► Camada média ou túnica vascular

A túnica média ou túnica vascular é constituída por três regiões, que, vistas da parte posterior do globo ocular para a sua parte anterior, são: a coroide, o corpo ciliar e a íris (ver Figura 23.1).

A coroide é uma camada rica em vasos sanguíneos, daí ser chamada também de túnica vascular. Entre os vasos há um tecido conjuntivo frouxo, que é rico em células e fibras colágenas e elásticas. É frequente a presença de células contendo o pigmento melanina, que confere cor escura a essa camada. A porção mais interna da coroide é muito rica em capilares sanguíneos, o que lhe valeu o nome de coriocapilar. Desempenha papel importante na nutrição da retina; inclusive, lesões na coriocapilar podem levar a

alterações na retina. Separando essa subcamada da retina, observa-se uma fina membrana (3 a 4 μm) de aspecto hialino, chamada de membrana de Bruch.

O corpo ciliar é uma dilatação da coroide na altura do cristalino. Tem o aspecto de um anel espesso, contínuo, revestindo a superfície interna da esclera. Em um corte transversal (ver Figura 23.1), é visto como um triângulo, em que uma das faces está voltada para o corpo vítreo; a outra, para a esclera; e a terceira, para o cristalino e para a câmara posterior do olho. Esta última face apresenta contornos irregulares com pregas salientes, que recebem o nome de processos ciliares (Figuras 23.5 e 23.6).

O componente básico dessa região é tecido conjuntivo (rico em fibras elásticas, células pigmentares e capilares fenestrados), no interior do qual se encontra o músculo ciliar (ver Figura 23.2). Esse músculo é constituído por três feixes de fibras musculares lisas, que se inserem, de um lado, na esclera e, do outro, em diferentes regiões do corpo ciliar. Um desses feixes tem a função de distender a coroide, enquanto o outro, quando contraído, relaxa a tensão do cristalino. Essas contrações musculares são importantes no mecanismo de acomodação visual para focalizar objetos situados em diferentes distâncias, pela alteração da curvatura do cristalino.

As duas faces do corpo ciliar – uma que está de frente para o corpo vítreo e outra que está de frente para o cristalino e para a câmara posterior – são revestidas por um prolongamento da retina, o qual é constituído por duas camadas celulares, uma que se liga ao corpo ciliar e outra que cobre a primeira camada. A camada diretamente aderente ao corpo ciliar é formada por células colunares ricas em melanina e corresponde à projeção anterior da camada pigmentar da retina. A segunda camada, que cobre a

primeira, é derivada da camada sensorial da retina e é formada por epitélio simples colunar.

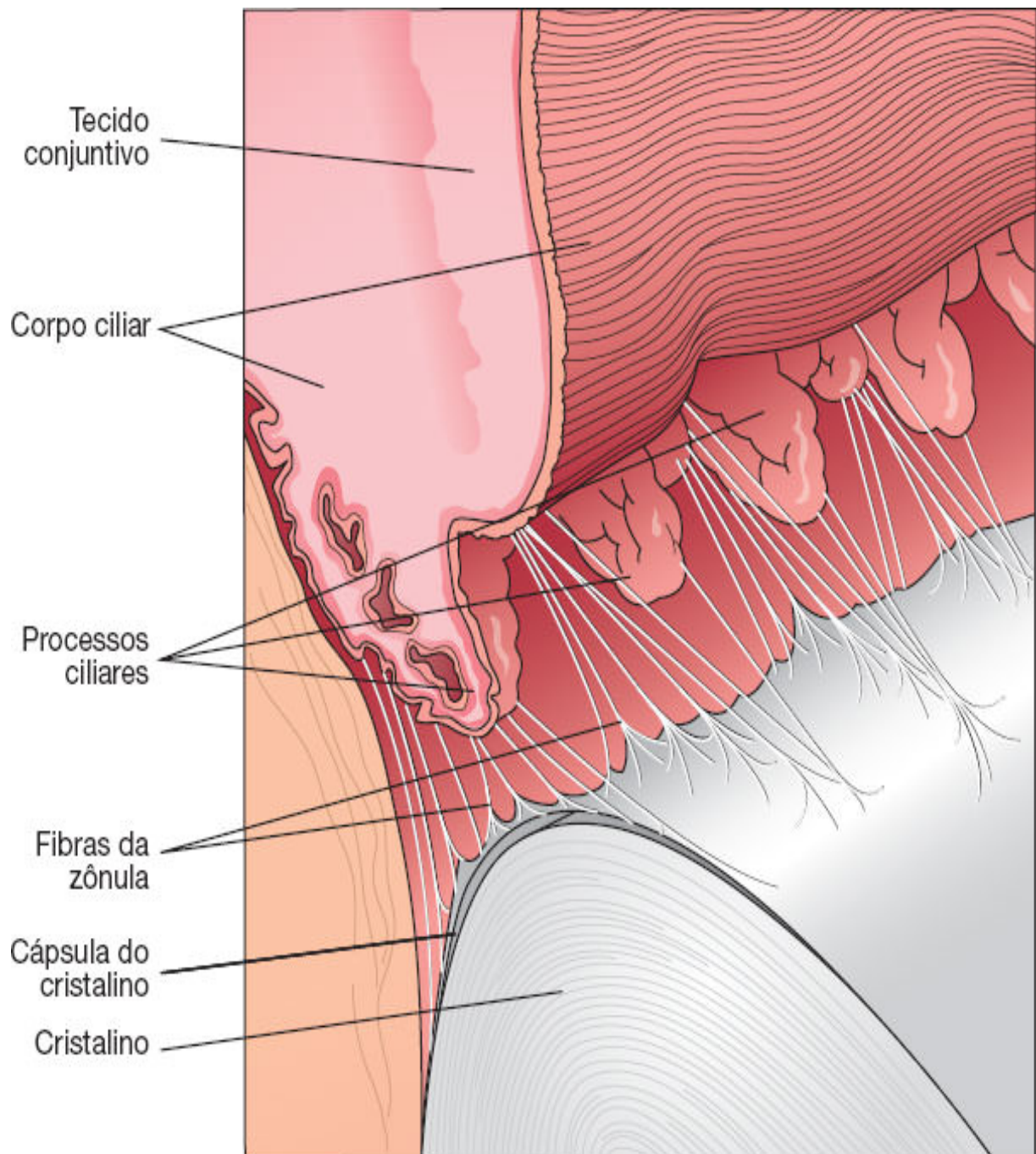



FIGURA 23.5 Esquema que mostra o corpo ciliar e os processos ciliares. Fibras da zônula ancoradas no corpo ciliar se prendem ao cristalino, sustentando-o. (Reproduzida, com autorização, de Hogan et al., 1971.)

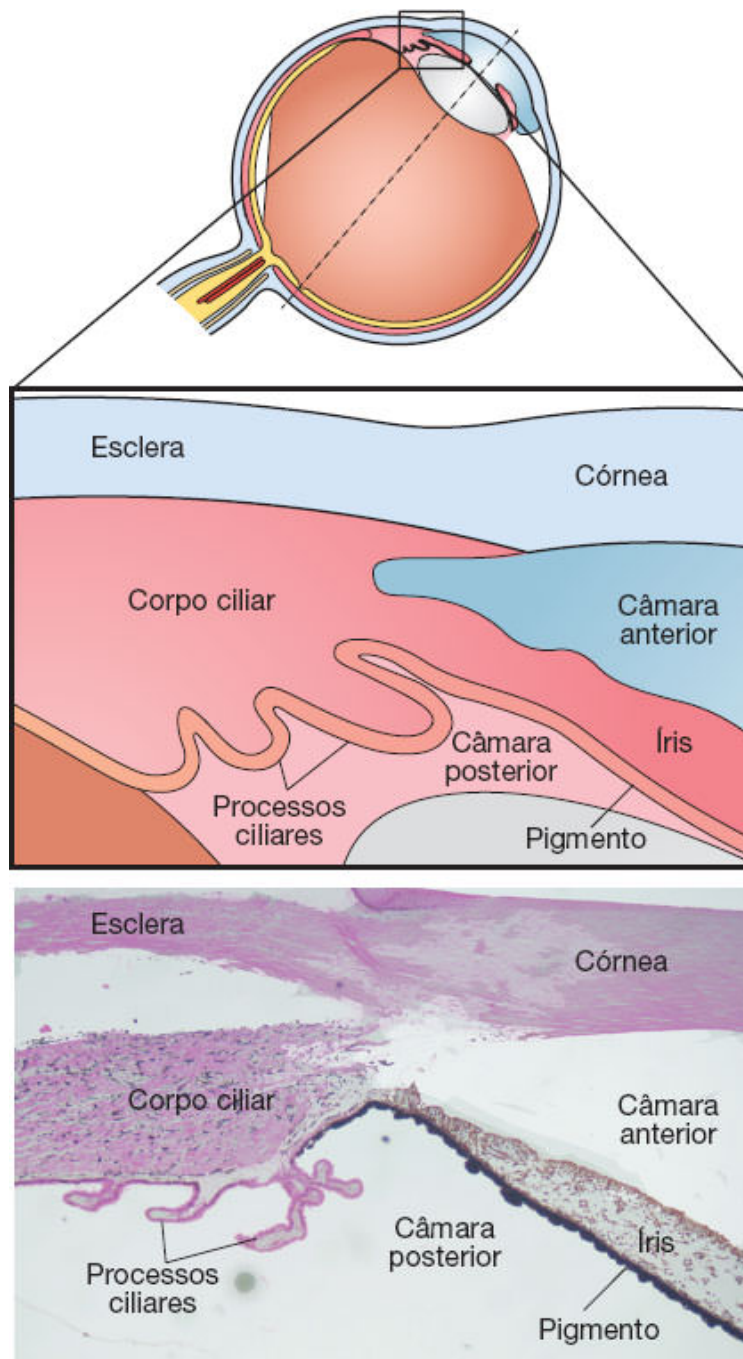



FIGURA 23.6 *Embaixo*, corte da região anterior do olho, que mostra a transição entre córnea e esclera, assim como o corpo ciliar e processos ciliares e parte da íris. Observe o esquema *em cima* para visualizar melhor a região que aparece na microfotografia. (Hematoxilina-eosina [HE]. Vista panorâmica.)

Os processos ciliares são extensões de uma das faces do corpo ciliar. São formados por um eixo conjuntivo recoberto por camada dupla de células epiteliais (Figuras 23.7 e 23.8). A camada externa, sem pigmento, recebe o nome de epitélio ciliar, e a camada interna é constituída por células com melanina.

A camada externa, ou epitélio ciliar, apresenta, ao microscópio eletrônico, grande número de invaginações da porção basal da membrana celular. Essa disposição é característica de epitélios que transportam íons e água (ver Capítulo 4, *Tecido Epitelial*). O humor aquoso é produzido nos processos ciliares com a participação do epitélio ciliar.

Há diversos mecanismos para o transporte de água por canais de água (aquaporinas) e de íons (por transportadores de íons), além do transporte resultante de forças osmóticas. A enzima anidrase carbônica, presente nas células pigmentares e nas células epiteliais, age sobre bicarbonato e libera HCO_3 e prótons. Esse humor flui para a câmara posterior do olho em direção ao cristalino, passa entre o cristalino e a íris, e chega à câmara anterior, onde a direção do seu fluxo muda 180°, dirigindo-se ao ângulo formado pela íris com a zona de transição esclerocorneal, ou limbo. Nesse ângulo, o humor aquoso penetra os espaços labirínticos (espaços de Fontana) e finalmente alcança o canal de Schlemm (ver Figura 23.2), revestido por células endoteliais. Esse canal se comunica com pequenas veias da esclera, para as quais o humor aquoso é drenado. O processo é contínuo e explica a renovação constante do conteúdo aquoso das câmaras do olho.

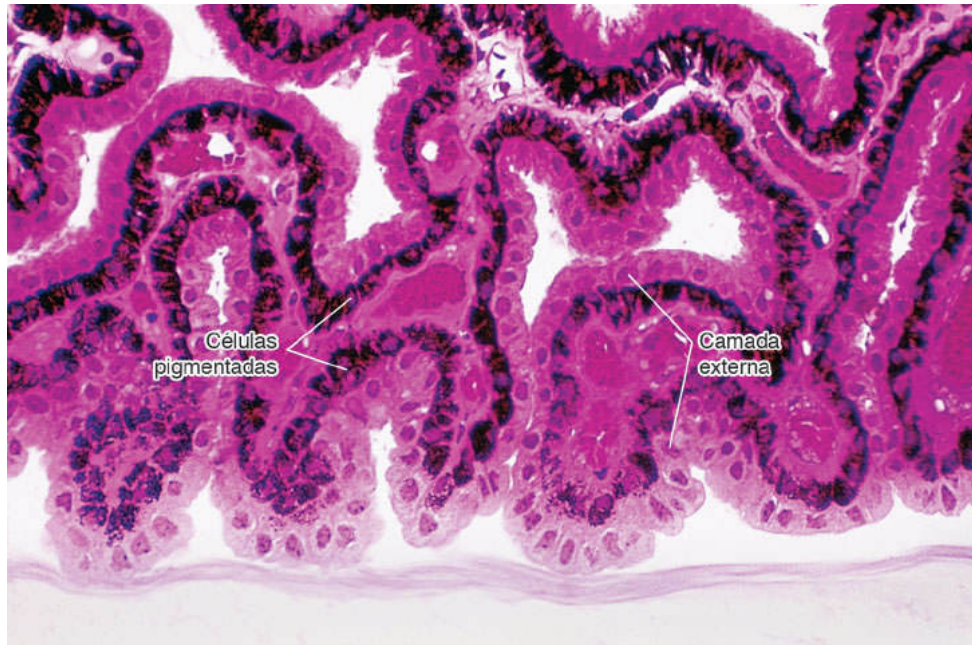



FIGURA 23.7 Corte de processos ciliares, que mostra o epitélio com a camada interna pigmentada e a externa sem pigmento. A camada epitelial bicelular se apoia em tecido conjuntivo frouxo. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

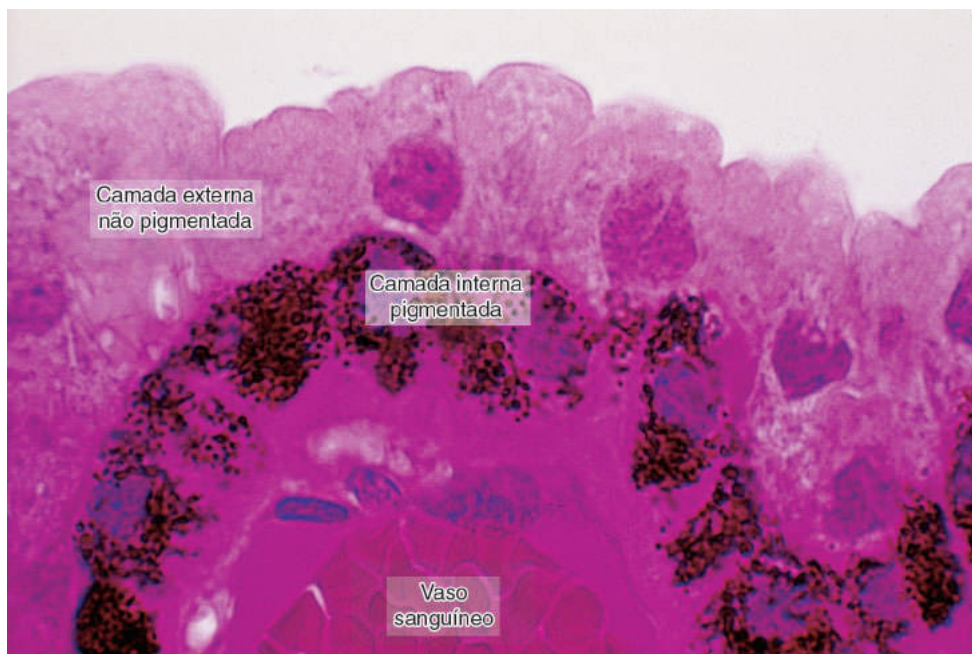



FIGURA 23.8 Corte de processo ciliar com destaque para a sua superfície formada por duas camadas de células: camada externa e camada pigmentada. Note os grânulos escuros de melanina nas células da camada interna. A camada epitelial externa não tem melanina. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Grande aumento.)

A íris é um prolongamento da coroide que cobre parte do cristalino (ver Figuras 23.6 e 23.9) e tem um orifício circular central, a pupila (ver Figura 23.1). Sua superfície anterior é irregular, com fendas e elevações, ao contrário da superfície posterior, que é lisa.

A face anterior da íris é revestida por epitélio pavimentoso simples, continuação do endotélio da córnea. Segue-se um tecido conjuntivo pouco vascularizado, com poucas fibras e grande quantidade de fibroblastos e células pigmentares, seguido, por sua vez, de uma camada rica em vasos sanguíneos, imersos em um tecido conjuntivo frouxo (ver Figuras 23.6 e 23.8). A íris é coberta, na sua superfície posterior, pela mesma camada epitelial dupla que recobre o corpo ciliar e seus processos. Nessa região, entretanto, a camada com melanina é mais rica. A abundância de células com melanina em várias porções do olho tem como função principal impedir a entrada de raios luminosos, exceto os que atravessam a íris e formam a imagem na retina. Dessa maneira, o globo ocular se comporta como uma câmara escura.

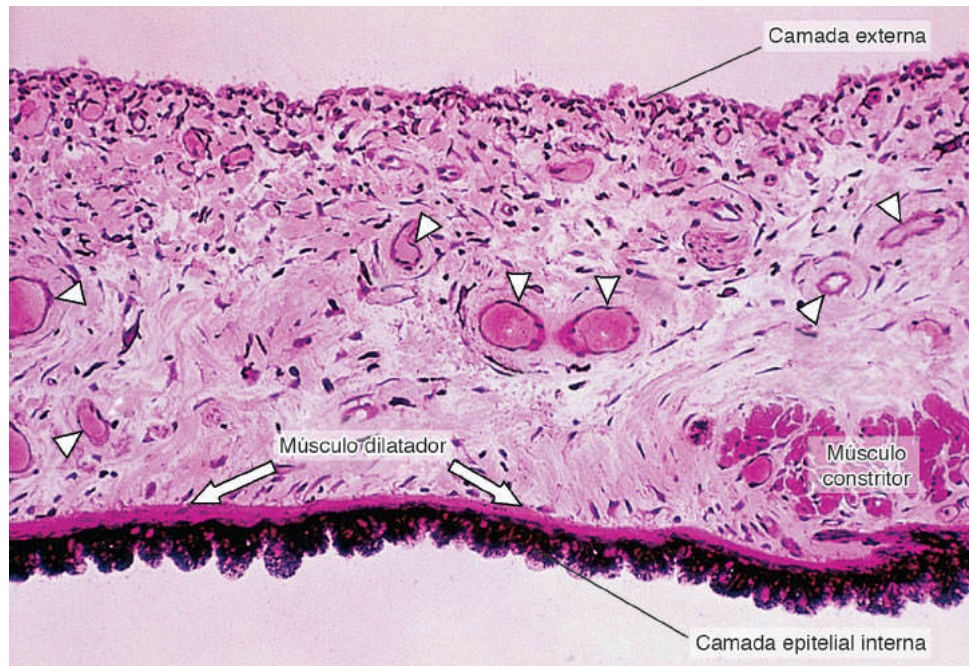



FIGURA 23.9 Corte transversal da íris. Sua porção central é constituída de tecido conjuntivo com muitos vasos sanguíneos (*pontas de seta*). A camada epitelial interna, voltada para a câmara posterior do olho, é pigmentada; porém, a camada externa, voltada para a câmara anterior, é constituída por células achatadas e não apresenta pigmento. Os músculos dilatador e constritor controlam o diâmetro da pupila. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

Os melanócitos da íris influenciam a cor dos olhos (na realidade, a cor da íris). Quando a pessoa tem poucas células pigmentares na íris, a luz refletida aparece como azul, devido à absorção do seu componente vermelho durante o trajeto iridiano. À medida que maiores quantidades de melanina se acumulam no trajeto, a cor da íris vai passando a cinza, a verde e a castanho. Em albinos não há melanina, e a cor rósea é devida à reflexão da luz pelos vasos sanguíneos da íris.

Na sua espessura, a íris tem feixes de fibras musculares lisas que se originam do músculo ciliar e prosseguem em direção radial para as bordas da pupila. Um pouco antes de alcançá-la, esses feixes se bifurcam, formando um Y de haste alongada. Os ramos dessa bifurcação se entrelaçam, formando um anel muscular com fibras circulares, ao qual se deu o nome de esfíncter da pupila. As hastes alongadas do Y formam o músculo dilatador da pupila, que tem uma ação oposta à do esfíncter. Este tem inervação parassimpática, e o dilatador da pupila é inervado pelo simpático.

HISTOLOGIA APLICADA

Quando ocorre defeito no fluxo do humor aquoso, por obstrução dos canais encontrados no ângulo iridiano, aumenta a pressão intraocular; esta afecção é denominada glaucoma. A pressão intraocular aumentada pode causar lesão do nervo óptico e da retina, e perda da visão. O fármaco acetazolamida é um inibidor da enzima anidrase carbônica, sendo, portanto, um importante fator para controlar clinicamente a secreção do humor aquoso e diminuir a pressão intraocular.

▶ Cristalino

O cristalino tem a forma de uma lente biconvexa e apresenta grande elasticidade, que diminui progressivamente com a idade. É constituído por três partes:

- Fibras do cristalino: são elementos prismáticos finos e longos (Figura 23.10). Trata-se de células altamente diferenciadas, derivadas das células originais do cristalino embrionário. As

células acabam perdendo seus núcleos e alongam-se consideravelmente, podendo alcançar as dimensões de 8 mm de comprimento por 10 μm de espessura. O citoplasma tem poucas organelas e cora-se fracamente. As fibras do cristalino são unidas por desmossomos e geralmente se orientam em direção paralela à superfície do cristalino

- Cápsula do cristalino: apresenta-se como um revestimento acelular homogêneo, hialino e mais espesso na face anterior do cristalino (ver Figura 23.10). É uma formação muito elástica, constituída principalmente por colágeno tipo IV e glicoproteínas
- Epitélio subcapsular: é formado por uma camada única de células epiteliais cuboides, encontradas apenas na porção anterior do cristalino. É a partir desse epitélio que se originam as fibras responsáveis pelo aumento gradual do cristalino durante o processo de crescimento do globo ocular.

O cristalino é mantido em posição por um sistema de fibras orientadas radialmente, chamado de zônula ciliar. As fibras da zônula se inserem, de um lado, na cápsula do cristalino e, do outro, no corpo ciliar (ver Figuras 23.2 e 23.5). Esse sistema de fibras é importante no processo de acomodação, que possibilita focalizar objetos próximos e distantes, o que se faz por mudança na curvatura do cristalino, graças à ação dos músculos ciliares, transmitida pela zônula ciliar ao cristalino. Assim, quando o olho está em repouso ou focalizando objetos distantes, o cristalino é mantido tracionado pela zônula ciliar. Quando, entretanto, se focaliza um objeto próximo, o músculo ciliar se contrai, promovendo um deslocamento da coroide e do corpo ciliar na direção da região

anterior do olho. A tensão exercida pela zônula é relaxada, e o cristalino torna-se mais espesso, colocando o objeto em foco.

► Corpo vítreo

O corpo vítreo ocupa a cavidade do olho situada atrás do cristalino. É um gel claro, transparente, com raras fibrilas de colágeno. Seu componente principal é a água (cerca de 99%), além de glicosaminoglicanos altamente hidrófilos, em especial o ácido hialurônico. O corpo vítreo contém poucas células, que participam da síntese do material extracelular.

► Retina

A retina origina-se de uma evaginação do diencéfalo que, à medida que evolui, aprofunda-se no centro, formando uma estrutura de paredes duplas, o cálice óptico. Os fotorreceptores e todo o restante da retina têm origem na parede interna do cálice óptico, enquanto a parede mais externa dá origem a uma delgada camada constituída por epitélio cúbico simples, com células carregadas de pigmento, o epitélio pigmentar da retina (Figuras 23.11 e 23.12). A camada pigmentar da retina adere fortemente à coroide, mas prende-se fracamente à camada fotossensível (interna).

O epitélio pigmentar é constituído por células cúbicas com núcleo em posição basal. A região basal dessas células se prende fortemente à membrana de Bruch e apresenta invaginações da membrana plasmática e muitas mitocôndrias, o que sugere forte atividade de transporte iônico. O ápice das células do epitélio pigmentar celular apresenta dois tipos de prolongamentos:

microvilos delgados e abundantes e bainhas cilíndricas que envolvem a extremidade dos fotorreceptores (ver Figura 23.12).

HISTOLOGIA APLICADA

Os descolamentos da retina na região de contato do epitélio pigmentar com a camada fotossensível, em razão da precária união das camadas celulares nesse local, prejudicam a visão e podem tornar-se graves caso não sejam tratados com urgência.

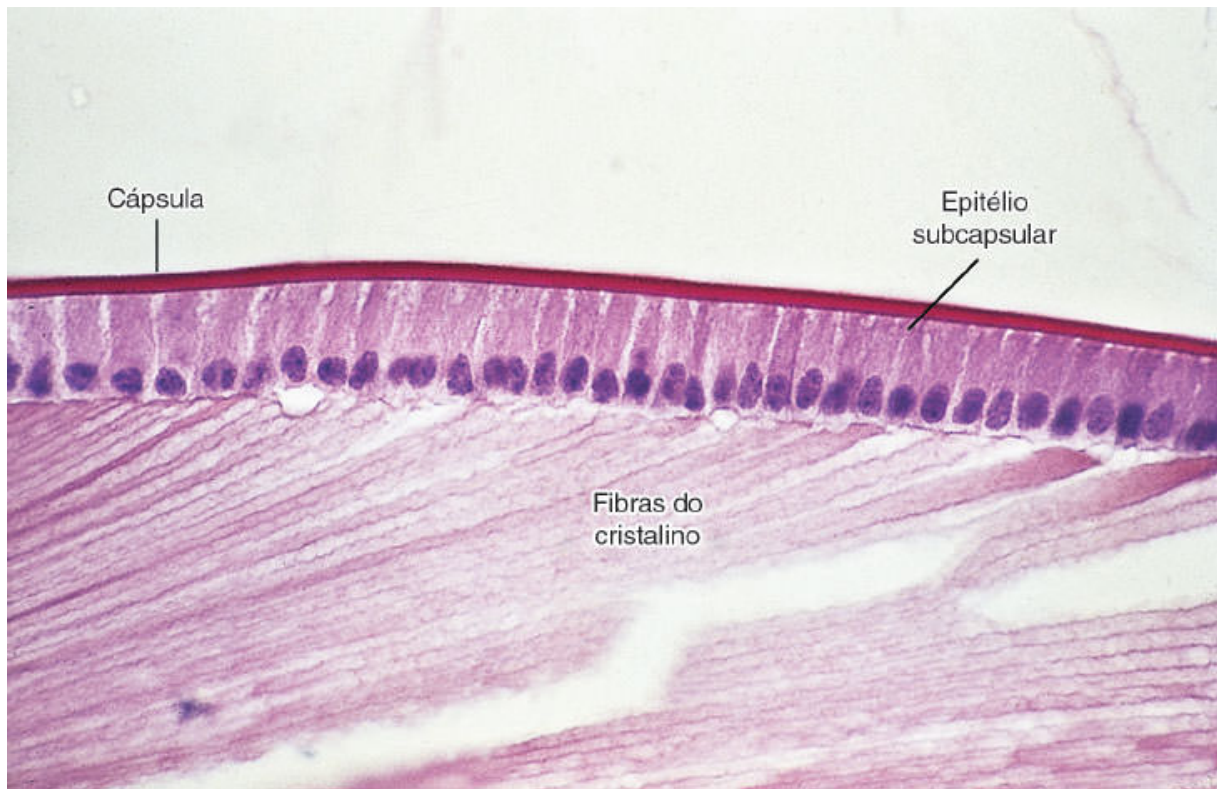



FIGURA 23.10 Corte da porção anterior do cristalino. O epitélio subcapsular secreta a cápsula do cristalino, que está corada em vermelho. Essa cápsula é uma membrana basal muito espessa, que contém colágeno tipo IV e laminina. Abaixo do epitélio subcapsular, notam-se as fibras do cristalino, que são células muito alongadas que perderam seus núcleos e suas organelas, tornando-se

estruturas delgadas, alongadas e transparentes. (Picrosirius-hematoxilina. Médio aumento.)

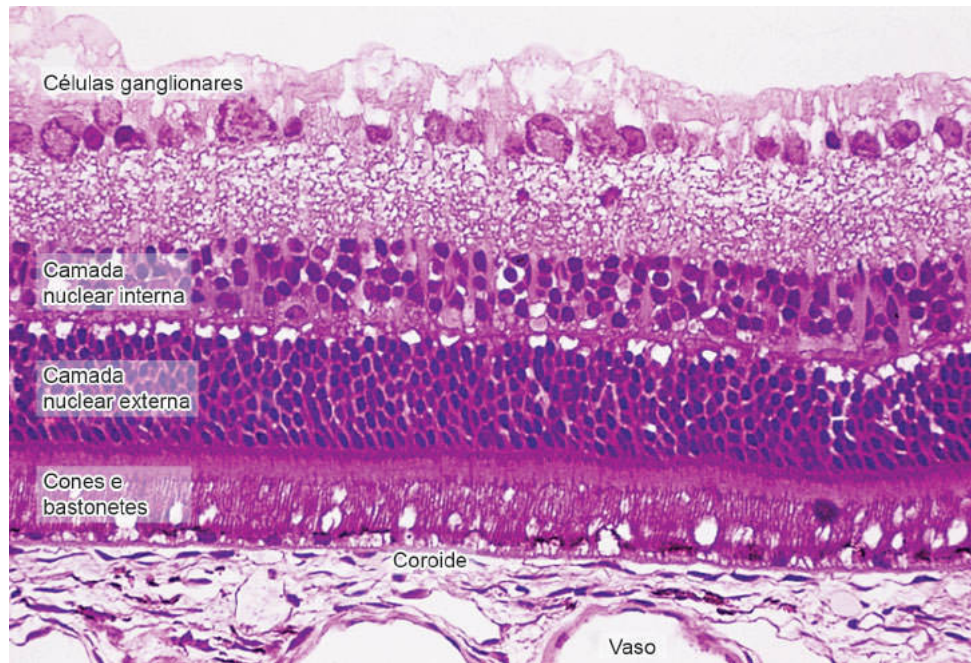



FIGURA 23.11 Corte transversal da retina com indicação de algumas de suas camadas. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Pequeno aumento.)

O citoplasma das células pigmentares contém abundante retículo endoplasmático liso, o que tem sido relacionado com os processos de transporte e esterificação da vitamina A usada pelos fotorreceptores. As células pigmentares sintetizam melanina, que se acumula sob a forma de grânulos, principalmente nas extensões citoplasmáticas, com a função de absorver a luz que estimulou os fotorreceptores.

Além das funções anteriormente mencionadas, a célula pigmentar apresenta no seu ápice lisossomos secundários

resultantes do processo de fagocitose e digestão dos fragmentos das extremidades dos bastonetes. A estrutura dos bastonetes e o processo de desprendimento de fragmentos de seus ápices serão estudados logo adiante.

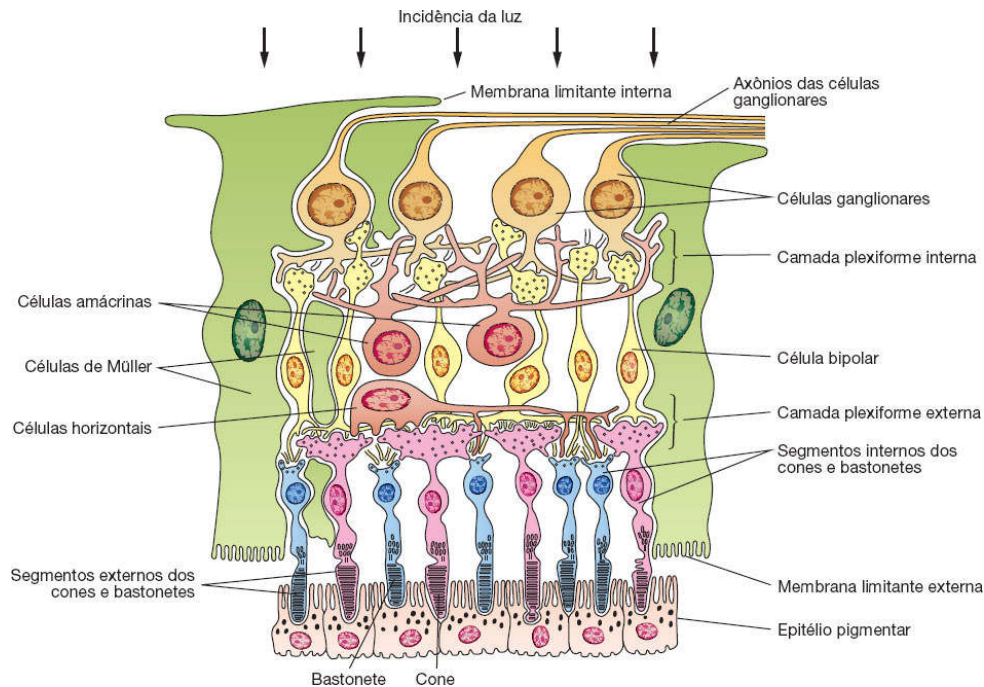



FIGURA 23.12 Esquema das três camadas de neurônios da retina: células de cones e bastonetes, células bipolares e células ganglionares. As *setas* indicam a incidência da luz. O impulso gerado pelo estímulo luminoso nos cones e bastonetes transita em sentido inverso. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Dowling e Boycott, 1966.)

A porção da retina situada na região posterior do globo ocular apresenta, do exterior para o interior, as seguintes camadas de células responsáveis pela recepção de radiação luminosa e transmissão de potenciais de ação para o cérebro:

- Camada das células fotossensitivas, os cones e os bastonetes (ver Figura 23.12)
- Camada dos neurônios bipolares, que unem funcionalmente, por sinapses, as células dos cones e dos bastonetes às células ganglionares
- Camada das células ganglionares, que recebem sinapses de axônios dos neurônios bipolares e enviam axônios que formam o nervo óptico.

Entre a camada das células dos cones e bastonetes e a dos neurônios bipolares, há uma região com as sinapses entre esses dois tipos de células, denominada camada sináptica externa ou plexiforme externa (ver Figura 23.12). Por outro lado, a camada sináptica interna ou plexiforme interna é o local de sinapses entre as células bipolares e ganglionares. É importante ressaltar que os raios luminosos atravessam as células ganglionares e as bipolares para alcançar os elementos fotossensíveis.

Os cones e bastonetes são células com dois polos, cujo dendrito único é fotossensível, enquanto o outro polo forma sinapse com as células bipolares (ver Figura 23.12).

Os prolongamentos fotossensíveis (dendritos) assumem a forma de cone ou de bastonete, daí os nomes dados a essas células. Quando observados em cortes histológicos, nota-se que os cones e os bastonetes atravessam uma linha homogênea chamada de membrana limitante externa. O microscópio eletrônico de transmissão mostrou que essa membrana é formada por complexos juncionais entre as células fotorreceptoras e um tipo de células da retina, denominado células de Müller (Figura 23.13). Os núcleos das células dos cones geralmente se dispõem em uma só altura e próximo à membrana limitante, o que não ocorre com os núcleos

das células dos bastonetes. As porções fotorreceptoras dos cones e dos bastonetes apresentam uma estrutura bastante complexa.

Os bastonetes são células finas, alongadas e formadas por duas porções distintas (ver Figuras 23.13 e 23.14). A região mais próxima da base da retina, perto das células pigmentares, é constituída por microvesículas achatadas, semelhantes a discos empilhados como se fossem moedas. Essa região, também chamada de segmento externo, está ligada ao restante da célula por uma constrição. A região da célula unida ao segmento externo é chamada de segmento interno. Nele, junto à constrição, há um corpúsculo basal, do qual se origina um cílio que se projeta no segmento externo. Esse segmento é rico em glicogênio, e há muitas mitocôndrias localizadas perto da constrição (Figura 23.15).

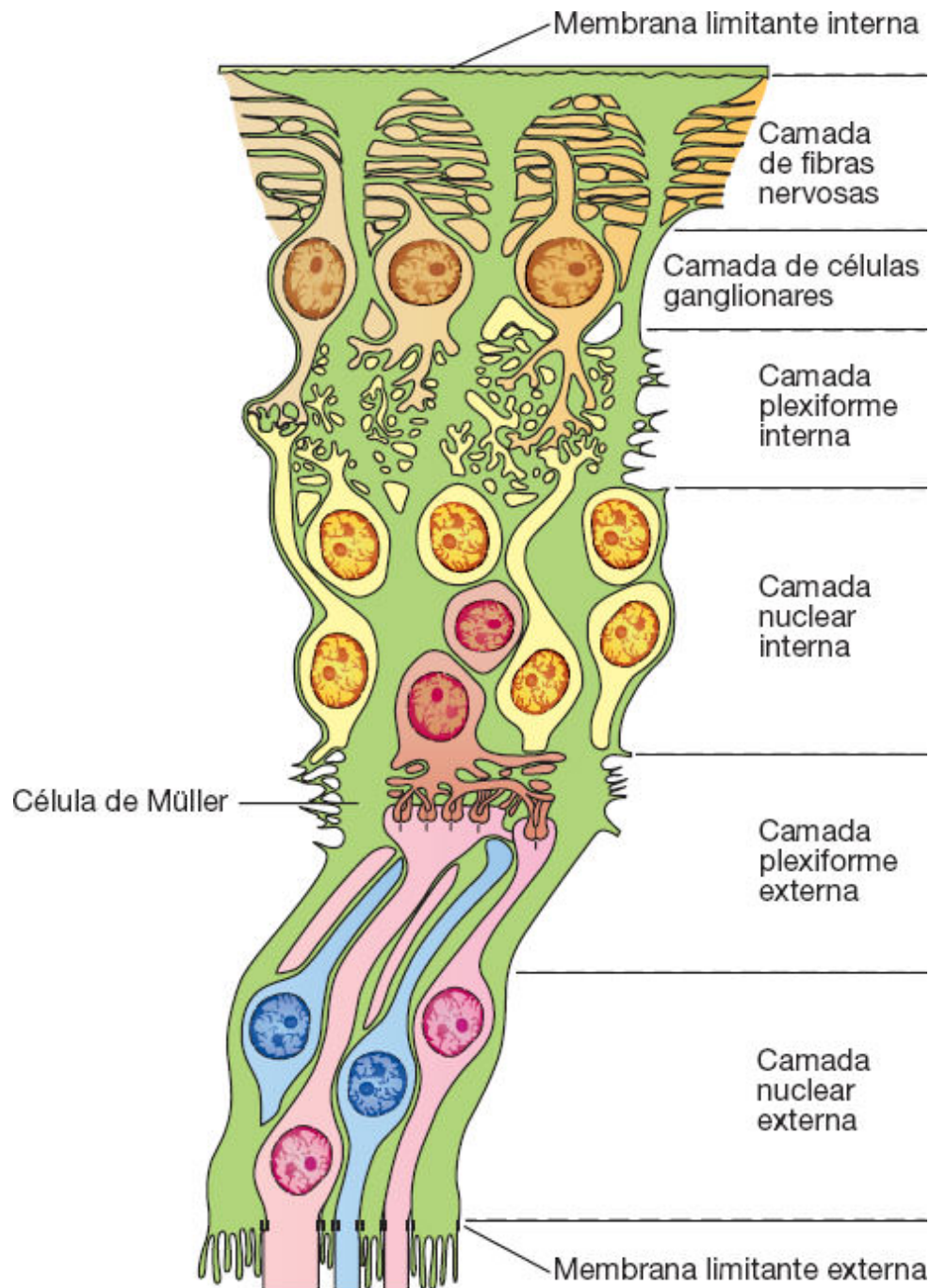



FIGURA 23.13 Esquema que apresenta a íntima associação entre as células de Müller (*em verde*) e os neurônios da retina. As células de Müller são equivalentes aos astrócitos do sistema nervoso central. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Hogan et al., 1971.)

Graças ao emprego de métodos radioautográficos *in situ*, demonstrou-se que as proteínas dos bastonetes são sintetizadas no segmento interno e migram para o segmento externo, no qual participam da constituição da membrana dos discos.

Estes migram gradualmente para a extremidade dos bastonetes, onde pequenas porções do citoplasma se despregam, sendo fagocitadas e digeridas pelas células do epitélio pigmentar (ver Figuras 23.15 a 23.17). Nos cones, a formação de novos discos se restringe ao período de crescimento.

Os bastonetes, que são extremamente sensíveis à luz, são os principais receptores para baixos níveis de luminosidade. Admite-se que uma retina humana tenha aproximadamente 120 milhões de bastonetes.

Os cones também são células alongadas que contêm segmentos interno e externo, corpo basal com cílio e acúmulo de mitocôndrias (ver Figuras 23.13 e 23.14). No segmento externo, também são observados discos empilhados, mas estes são invaginações da membrana celular. Existem aproximadamente 6 milhões de cones em uma retina humana. São elementos de percepção da luz em intensidade normal e possibilitam grande acuidade visual. Os bastonetes são mais sensíveis à luz; porém, possibilitam apenas uma visão menos precisa.

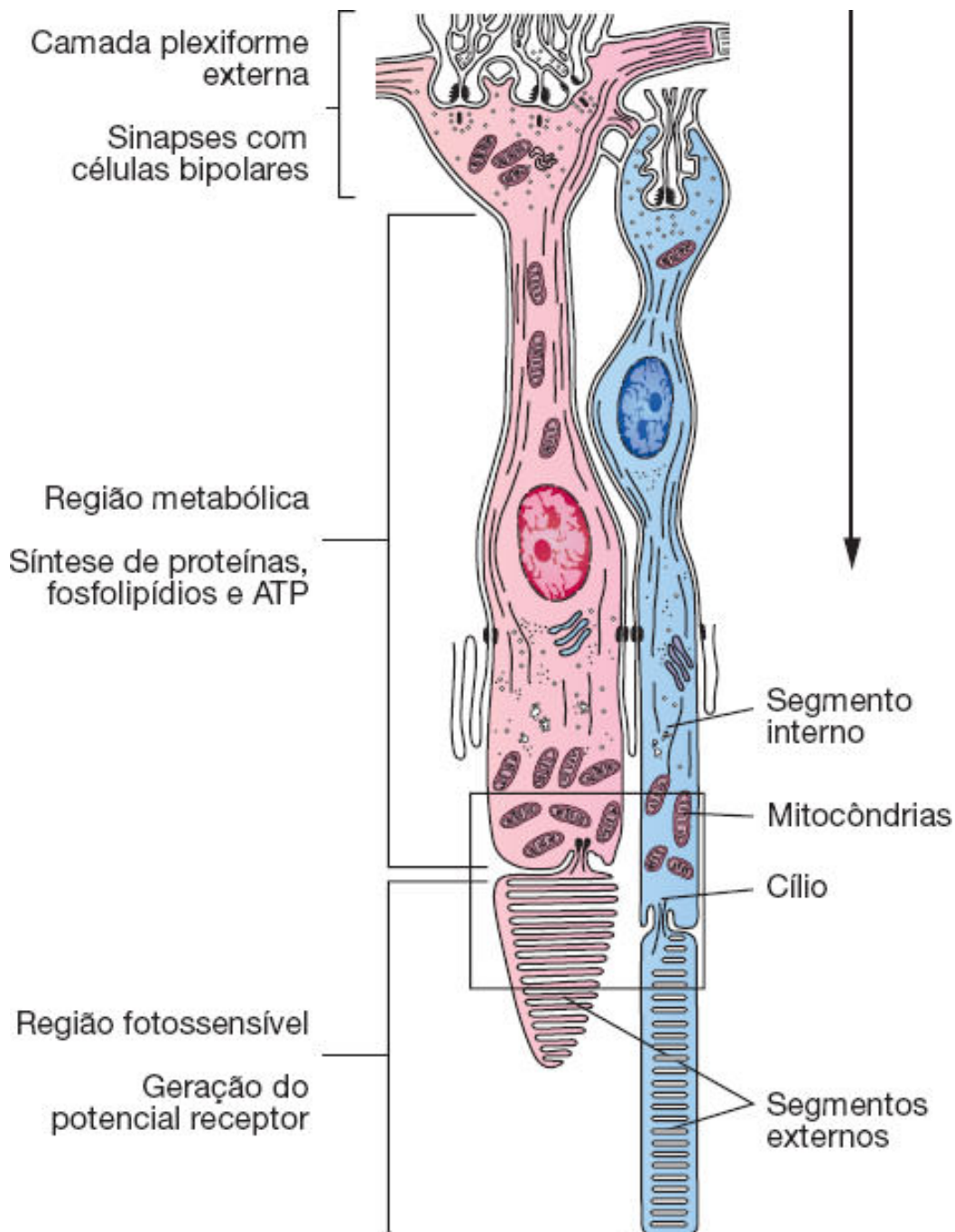



FIGURA 23.14 Esquema da ultraestrutura das células de cones (*em rosa*) e de bastonetes (*em azul*). Uma das extremidades – o segmento externo – contém a região fotossensível, e a extremidade oposta mantém sinapses com os neurônios bipolares. A *seta* indica a direção da luz incidente. As pontas dos segmentos externos estão envolvidas pelas células do epitélio pigmentar da retina, não mostradas neste esquema. A região delimitada por um *retângulo* corresponde à

fotomicrografia apresentada na Figura 23.15. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Chèvremont, 1966.)

A camada dos neurônios bipolares é constituída por células de morfologia variável, as quais, de modo geral, dividem-se em dois grupos:

- Células bipolares difusas, que estabelecem sinapse com dois ou mais fotorreceptores, alcançando até seis
- Células bipolares monossinápticas, que estabelecem contato apenas com o axônio de uma célula cone. Essa célula bipolar estabelece contato, pela sua outra extremidade, apenas com uma célula ganglionar. Dessa maneira, alguns cones enviam seus impulsos por um trajeto simplificado.

Os neurônios da camada das células ganglionares estabelecem sinapse com as células bipolares. Os outros polos dessas células enviam axônios em direção a uma região da retina para onde convergem todos os axônios das células ganglionares, chamada de papila do nervo óptico (ver Figura 23.2). Neste local, os axônios se agrupam e formam o nervo óptico. A região da papila é também chamada de ponto cego da retina, pois não apresenta fotorreceptores. As células ganglionares são típicas células nervosas, com núcleo grande e pouco corado e citoplasma rico em ácido ribonucleico (RNA). As células ganglionares também existem em um tipo difuso, que estabelece contato com várias células bipolares, e um tipo monossináptico.

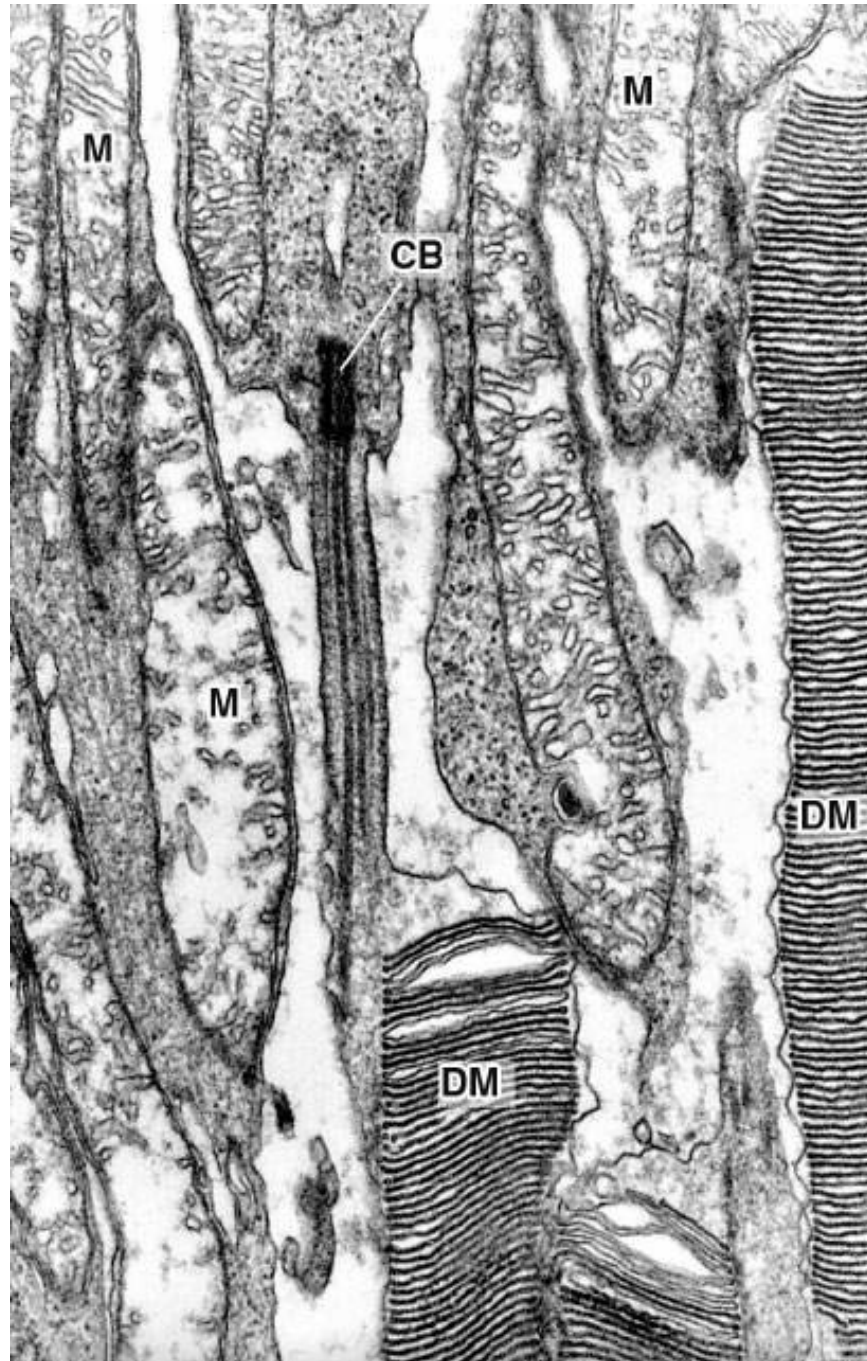



FIGURA 23.15 Micrografia eletrônica de corte da retina. A *parte superior* mostra os segmentos internos. A região fotossensível consiste em discos membranosos paralelos (DM). As mitocôndrias (M) se acumulam no segmento interno. Na *parte média* da figura, observa-se um corpúsculo basal (CB) dando origem a um cílio, que se modifica no segmento externo.

Outros tipos de células estão presentes nas camadas da retina, além dos cones e bastonetes. Os principais são:

- Células horizontais, cujos prolongamentos se dispõem horizontalmente (*i. e.*, paralelamente à superfície da retina) e estabelecem sinapses entre vários fotorreceptores (ver os vários tipos de células nas Figuras 23.12 e 23.13)
- Células amácrinas, que estabelecem sinapses com as células ganglionares
- Células de sustentação do grupo de células da neuróglia, dos tipos astrócito e da micróglia
- Células de Müller, que são muito frequentes, grandes e muito ramificadas (ver Figuras 23.12 e 23.13). Elas têm funções equivalentes às da neuróglia, servindo para sustentar, nutrir e isolar os neurônios da retina.

A camada mais interna da retina, e que a separa do corpo vítreo, é a membrana limitante interna (ver Figura 23.13), constituída principalmente por expansões das células de Müller. A limitante interna tem 0,5 μm de espessura.

Atividades funcionais da retina

Após atravessar várias camadas da retina, os raios luminosos alcançam os cones e bastonetes, iniciando o processo de recepção de luz. Esse processo é extraordinariamente sensível, porque um fóton é suficiente para desencadear a produção de potenciais elétricos em um bastonete. Admite-se que a luz aja promovendo a descoloração dos pigmentos visuais. Essa ação fotoquímica resulta em potenciais de membrana que são transmitidos pelo nervo óptico até o cérebro, onde tem lugar a percepção visual.

O pigmento visual inicialmente descorado é restaurado e reciclado; então, o processo pode iniciar-se novamente. Os pigmentos visuais se localizam nas vesículas achatadas dos cones e bastonetes e são constituídos pelo retineno, um aldeído da vitamina A ligado a proteínas específicas. Em humanos, os cones contêm três pigmentos diferentes, base química para a teoria tricolor da visão em cores. Acúmulos de mitocôndrias perto da porção fotossensitiva dos cones e bastonetes indicam que o processo consome muita energia.

A retina apresenta escassos capilares, encontrados principalmente na região das camadas de células ganglionares e bipolares. Na camada das células fotossensíveis, a vascularização é praticamente inexistente. Admite-se que essa vascularização deficiente explique o predomínio do metabolismo glicolítico na retina. A observação clínica de que a retina é lesionada quando se descola indica que a maior parte de seus nutrientes provém da camada coriocapilar adjacente, difundindo-se até a camada das células fotossensíveis.

A fóvea é uma pequena região situada no eixo óptico da retina, para onde a imagem é projetada com maior nitidez. Trata-se de uma depressão rasa, em cuja porção central a espessura da retina é ainda menor. Isso ocorre em função de um afastamento das células bipolares e ganglionares para a periferia da fóvea, ficando o centro apenas com cones, região denominada fovéola (ver Figura 23.2). Na fóvea, portanto, a luz atinge as células fotorreceptoras diretamente, sem atravessar as outras camadas da retina, o que contribui para a nitidez da imagem lá formada. A luz não absorvida pelos cones e bastonetes é absorvida pelo pigmento do epitélio e pela coroide.

A estrutura da retina é variável de acordo com a região estudada. Já foram referidos os pormenores da fóvea e do ponto cego. A fóvea tem somente cones e bastonetes (na sua parte central, apenas cones), e o ponto cego não tem receptores. Além disso, observam-se outras variações histológicas de significado fisiológico evidente, como, por exemplo, a densidade das células ganglionares. Na região periférica da retina, essas células são escassas, alcançando apenas algumas centenas por milímetro quadrado. Já a região que envolve a fóvea chega a ter centenas de milhares de células ganglionares por milímetro quadrado. É por isso que a visão na periferia da retina (visão periférica) é pouco nítida, contrastando com o que se observa na fóvea ou nos seus arredores.

Embora uma retina contenha cerca de 126 milhões de receptores, o nervo óptico não tem mais do que 1 milhão de fibras. Assim, a informação recebida pelos receptores é selecionada e agrupada, durante o seu trajeto, pelas células da própria retina. Essas células codificam e integram a informação fornecida pelos fotorreceptores, enviando-a ao córtex cerebral. A retina é, portanto, uma estrutura receptora-integradora.

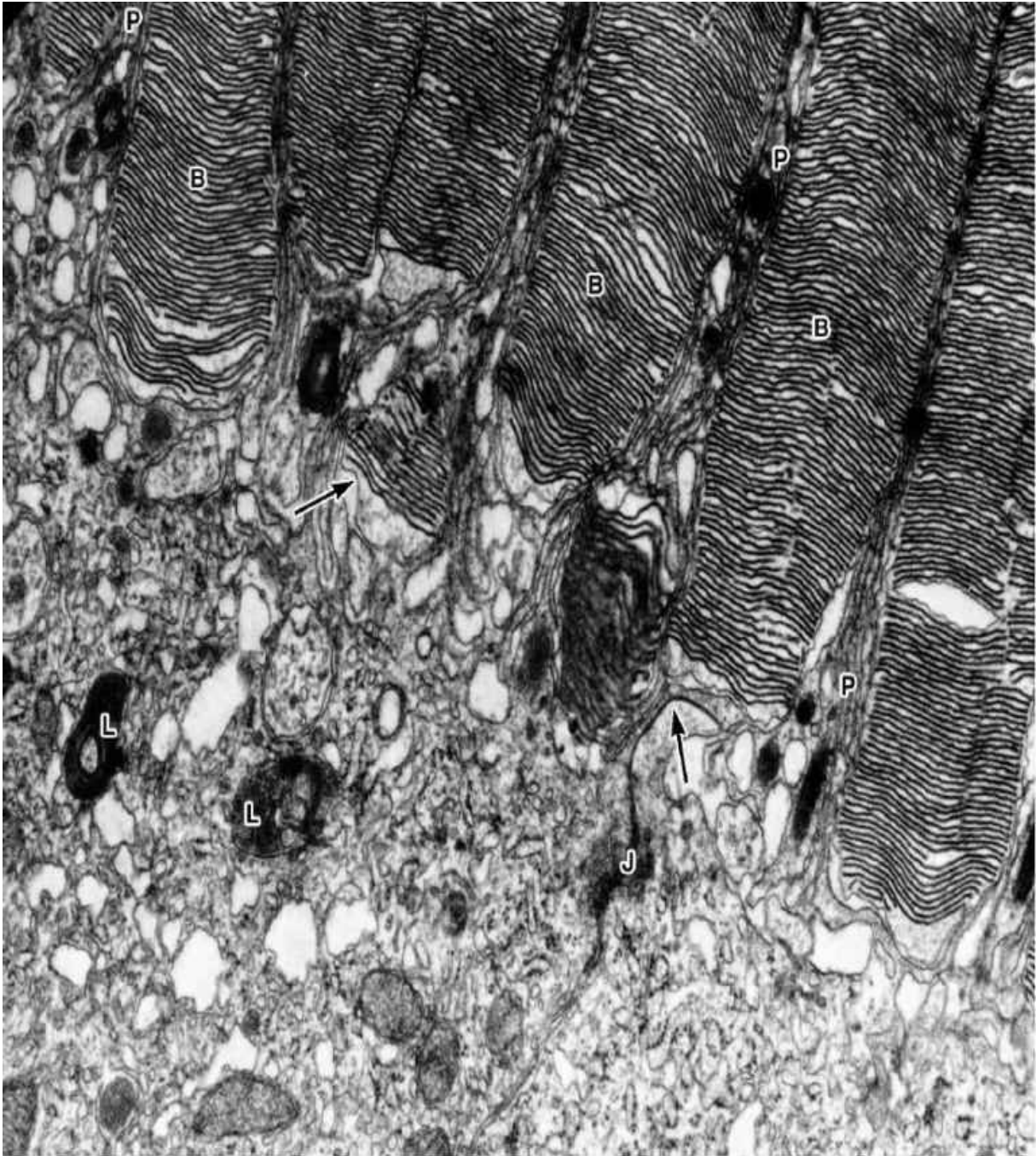



FIGURA 23.16 Micrografia eletrônica da interface das camadas fotossensitiva (*em cima*) e pigmentar da retina (*embaixo*). Na *parte inferior* da figura se observam duas células pigmentares unidas por junções (J) entre suas membranas laterais. Acima das células pigmentares se notam as extremidades de diversos segmentos externos de bastonetes (B) com seus discos. Os bastonetes se interdigitam com prolongamentos apicais das células epiteliais

pigmentadas (P). Os vacúolos membranosos (*setas*) se destacaram das extremidades dos bastonetes. L: lisossomos.

► Estruturas acessórias do olho

Conjuntiva

Denomina-se conjuntiva a membrana mucosa que reveste a parte anterior da esclerótica e a superfície interna das pálpebras. Seu epitélio é estratificado prismático, e sua lâmina própria é de tecido conjuntivo frouxo.

Pálpebras

São dobras flexíveis de tecidos, que protegem o globo ocular. As pálpebras são constituídas, do exterior para o interior, pelas seguintes estruturas (Figura 23.18):

- Pele com epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e derme de conjuntivo frouxo
- Feixes de músculos estriados que formam o músculo orbicular do olho
- Uma camada de tecido conjuntivo que apresenta um espessamento de tecido conjuntivo denso na extremidade das pálpebras – a placa palpebral ou tarso –, em cujo interior se encontram glândulas sebáceas alongadas e dispostas verticalmente, as chamadas glândulas de Meibomius ou tarsais (ver Figura 23.18)
- Camada mucosa, constituída pela conjuntiva anteriormente descrita (epitélio prismático estratificado e tecido conjuntivo frouxo).

Glândulas lacrimais

Localizadas na borda superoexterna da órbita, são glândulas serosas do tipo tubuloalveolar composto. Desembocam por meio de 8 a 10 canais no fundo de saco superior, formado pela confluência da conjuntiva que reveste o olho com a conjuntiva que cobre internamente a pálpebra.

As glândulas lacrimais são constituídas por células serosas, que contêm no seu ápice grânulos de secreção que se coram fracamente (Figura 23.19). Sua porção secretora é envolvida por células mioepiteliais, que produzem uma secreção salina com a mesma concentração de cloreto de sódio que a do sangue. É um fluido pobre em proteínas e contém uma única enzima, a lisozima, que digere a cápsula de certas bactérias.

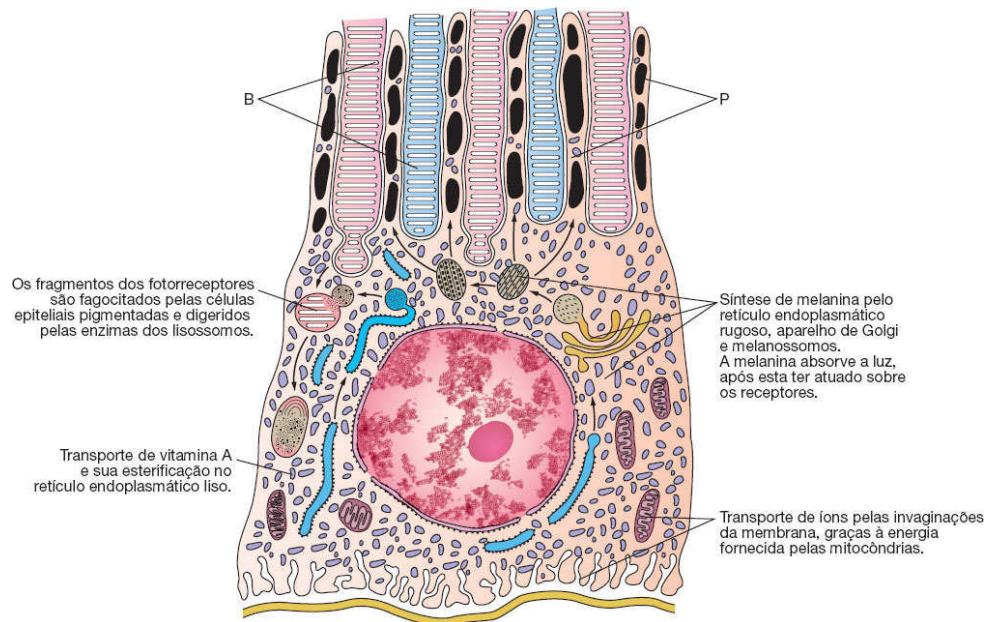



FIGURA 23.17 Esquema de uma célula da camada pigmentar da retina. Sua porção apical apresenta prolongamentos (P) que envolvem a porção externa das células fotossensitivas (B). A célula epitelial pigmentar tem abundante retículo endoplasmático liso e apresenta invaginações da membrana na região basal.

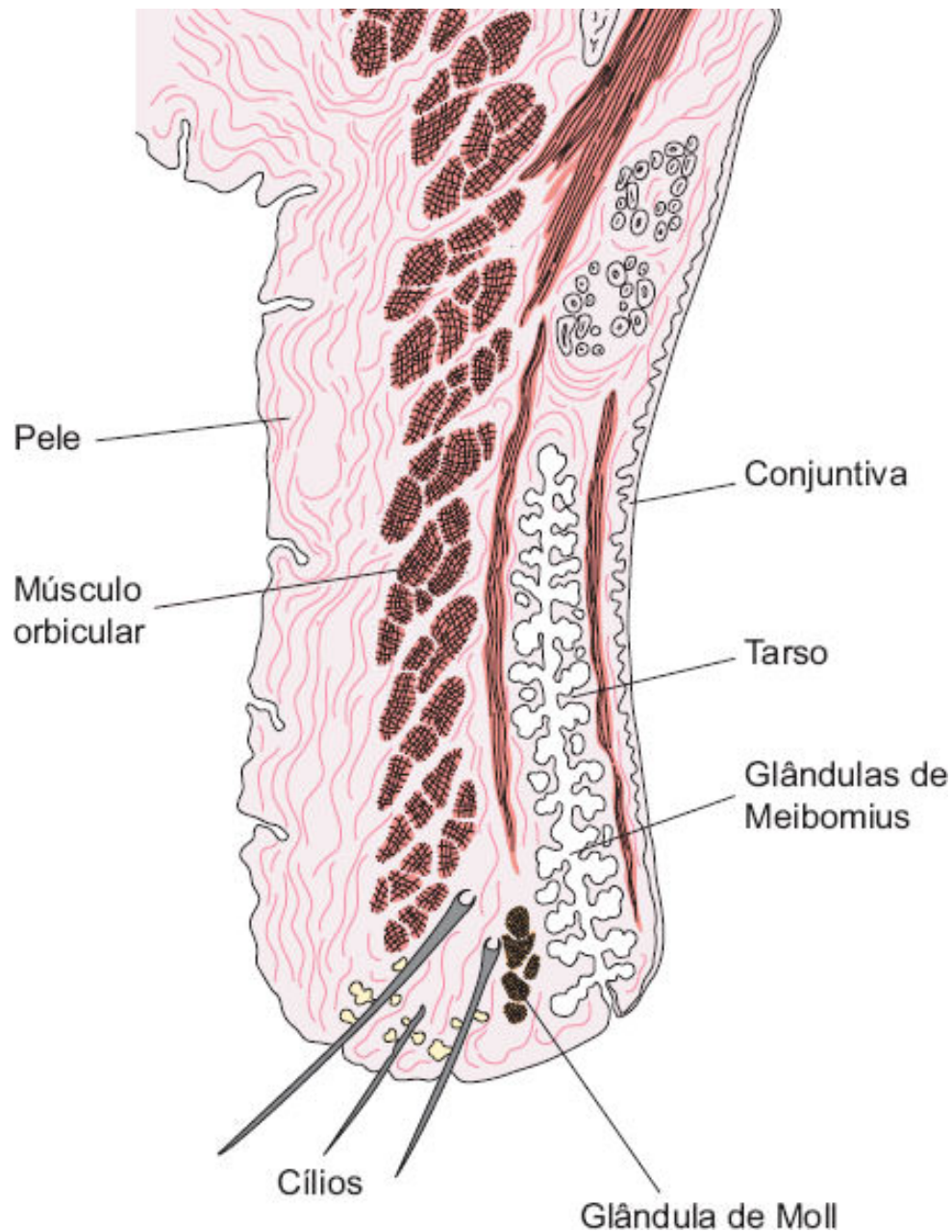



FIGURA 23.18 Esquema de um corte transversal de pálpebra superior apresentando seus principais componentes.

A secreção lacrimal, continuamente produzida por essas glândulas, dirige-se para as carúnculas lacrimais, que são

elevações situadas no canto interno dos olhos. Nessa região, ela penetra em um sistema de ductos lacrimais revestidos por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, que desembocam no meato nasal inferior.

SISTEMA AUDIORRECEPTOR

► Estrutura geral do ouvido

O sistema audiorreceptor é constituído pelo aparelho auditivo ou órgão vestibulococlear, cujas funções se relacionam com a percepção do equilíbrio dinâmico e estático do corpo e com a audição (Figura 23.20). O órgão consiste em três partes:

- Ouvido externo, que recebe as ondas sonoras
- Ouvido médio, no qual essas ondas são transformadas em vibrações mecânicas e transmitidas ao
- Ouvido interno, em que as vibrações estimulam os receptores e sofrem transdução para impulsos nervosos que alcançarão o sistema nervoso central via nervo acústico. O ouvido interno também conta com as estruturas especializadas para o sentido do equilíbrio.

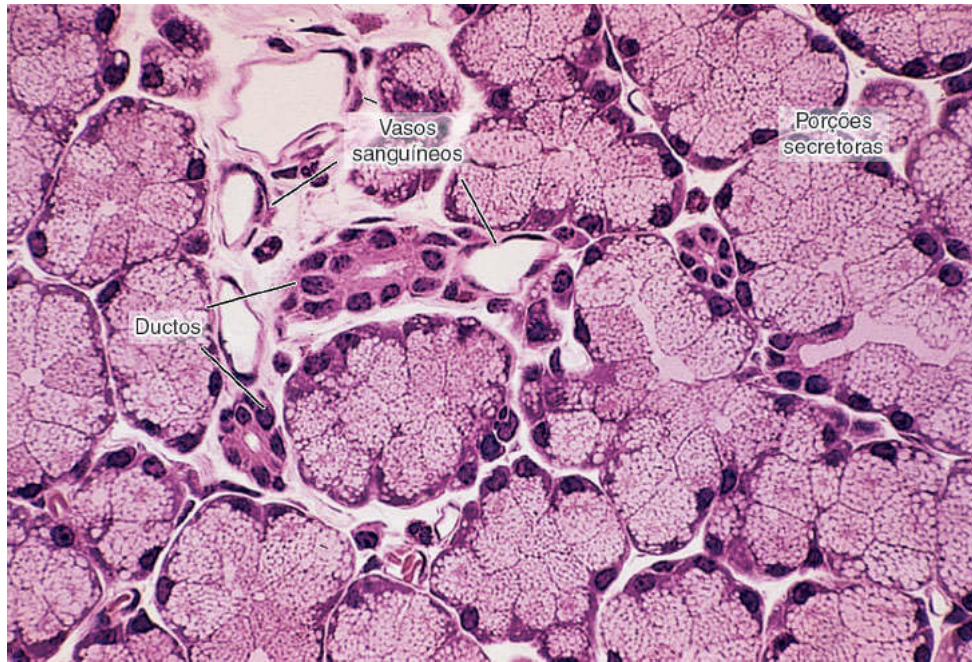



FIGURA 23.19 Corte de uma glândula lacrimal, mostrando cortes de ductos excretores e de vasos sanguíneos, e muitas unidades secretoras. (Pararrosanilina e azul de toluidina. Médio aumento.)

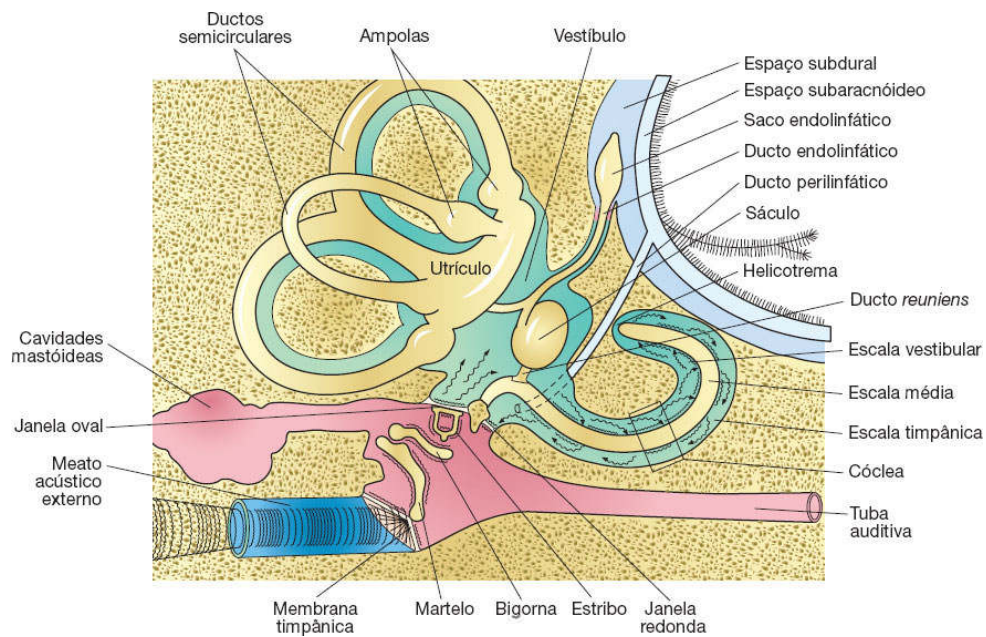



FIGURA 23.20 Esquema que ilustra o órgão vestibulococlear, seus principais componentes e o trajeto das vibrações sonoras pelo conduto auditivo externo, ouvido médio e interno. O labirinto membranoso (*em amarelo*) está localizado no interior do labirinto ósseo (*em verde*). (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Best e Taylor, 1966.)

Ouvido externo

Compreende o pavilhão da orelha, o meato acústico externo e a membrana timpânica.

O pavilhão da orelha auxilia a captação do som, tem forma irregular e é constituído essencialmente por uma placa de cartilagem elástica coberta por uma fina camada de pele. Esta contém glândulas sebáceas e poucas glândulas sudoríparas.

O meato acústico externo é um tubo situado entre o pavilhão e a membrana timpânica. Apresenta-se como um canal achatado, de paredes rígidas que o mantém constantemente aberto. O terço externo da parede do canal apresenta cartilagem elástica, continuação da cartilagem do pavilhão da orelha. O arcabouço dos dois terços internos é constituído pelo osso temporal. O meato acústico é revestido internamente por pele rica em pelos e glândulas sebáceas e ceruminosas. As glândulas ceruminosas são glândulas sudoríparas modificadas (tubulosas enoveladas). Ao produto de secreção dos dois tipos glandulares do meato dá-se o nome de cerume, que é uma substância pastosa marrom. Tanto o cerume como os pelos do meato têm função protetora, dificultando a penetração de objetos estranhos. A porção interna do meato contém uma flora bacteriana diversificada, e o cerume possui substâncias de ação bactericida.

No fundo do meato, no limite com o ouvido médio, encontra-se a membrana timpânica, de forma oval. Essa membrana é recoberta externamente (na superfície voltada para o meato) por uma delgada camada de pele e internamente (na superfície voltada para a cavidade do ouvido médio) por epitélio simples cúbico. Entre as duas camadas epiteliais se encontram duas camadas de fibras colágenas e fibroblastos. Na camada externa, essas fibras se encontram orientadas radialmente, ao passo que, na camada interna, são circulares. Além do colágeno, observa-se uma delgada rede de fibras elásticas. No quadrante anterossuperior da membrana timpânica não existem fibras. Essa região é relativamente flácida e recebe o nome de membrana de Shrapnell. A membrana timpânica é a estrutura que transmite as ondas sonoras para os ossículos do ouvido médio (ver Figura 23.20).

Ouvido médio

Localiza-se no interior do osso temporal, em forma de uma cavidade chamada de cavidade timpânica, situada entre a membrana timpânica e a superfície óssea da cóclea, esta última pertencente ao ouvido interno. A cavidade do ouvido médio, em sua porção anterior, comunica-se com a faringe por meio da tuba auditiva, antigamente denominada trompa de Eustáquio. Por sua porção posterior se comunica com cavidades preenchidas por ar existentes no processo mastoide do osso temporal.

A cavidade do ouvido médio é revestida por epitélio simples pavimentoso, cuja lâmina própria adere ao periósteo do osso. Próximo ao orifício da tuba auditiva, o epitélio torna-se prismático ciliado, e, à medida que se aproxima da faringe, há uma transição gradual para epitélio pseudoestratificado ciliado. A tuba auditiva encontra-se geralmente fechada, mas se abre durante o ato de

deglutição, permitindo, assim, equilibrar a pressão atmosférica com a do ouvido médio.

Na parede medial do ouvido médio há duas descontinuidades sem osso, as janelas oval e redonda (ver Figura 23.20). Essas descontinuidades não são abertas, mas são recobertas por membranas conjuntivoepiteliais.

No interior da cavidade há uma cadeia de três ossículos articulados: o martelo, a bigorna e o estribo, revestidos por um epitélio simples pavimentoso. O martelo insere-se na membrana timpânica, e o estribo, na janela oval, ficando a bigorna entre esses dois ossículos (ver Figura 23.20). Dessa maneira, os ossículos transmitem, em direção ao ouvido interno, as vibrações mecânicas geradas na membrana timpânica.

No ouvido médio há dois pequenos músculos estriados esqueléticos: o tensor do tímpano e o tensor do estribo – estapédio –, que se inserem no martelo e no estribo, respectivamente. Tensionando ou relaxando os ossículos, esses músculos participam da regulação da condução do estímulo sonoro.

Ouvido interno

Também chamado de labirinto, é uma estrutura complexa formada por cavidades existentes na porção pétrea do osso temporal, nas quais se alojam sacos membranosos preenchidos por líquido.

Labirintos ósseo e membranoso

O conjunto de cavidades e canais inseridos no tecido ósseo do osso temporal chama-se labirinto ósseo. Em seu interior, encontram-se canais cujas paredes são membranas conjuntivoepiteliais, as quais ocupam parcialmente as cavidades

ósseas. O conjunto de canais e bolsas delimitados pelas membranas constitui o labirinto membranoso. De modo geral, a forma do labirinto membranoso acompanha a forma das cavidades do labirinto ósseo, no qual está contido (ver Figura 23.20). Em certas regiões, o labirinto membranoso está preso à parede óssea; porém, na maioria de sua extensão, está separado do osso, livre na cavidade.

Existe, pois, um espaço entre o labirinto membranoso e o labirinto ósseo (ver Figuras 23.20 e 23.21). Esse espaço é uma continuação do espaço subaracnóideo das meninges e é preenchido por um fluido chamado de perilinfa, de composição semelhante à do líquido cefalorraquidiano. Além da perilinfa, existem delgadas traves de tecido conjuntivo contendo vasos, os quais unem o periósteo que reveste o labirinto ósseo às estruturas membranosas.

O interior do labirinto membranoso é preenchido por um líquido, a endolinfa, de composição e origem diferentes da perilinfa. Ele é formado principalmente por epitélio de revestimento simples pavimentoso, circundado por uma delgada camada de tecido conjuntivo. Apesar de localizado profundamente dentro do osso, o epitélio do labirinto membranoso tem origem ectodérmica, pois deriva de uma invaginação ectodérmica da parede lateral do esboço cefálico do embrião. Esta invaginação se transforma gradualmente em uma vesícula, a vesícula ótica, que perde contato com o ectoderma, alongando-se no esboço do futuro osso temporal. A vesícula única inicial prolifera e cresce irregularmente, originando os vários compartimentos do labirinto membranoso no adulto. O epitélio das suas paredes, em certas regiões, estabelece contato com os nervos vestibular e coclear, espessando-se e diferenciando-se em importantes estruturas dotadas de receptores

sensoriais, que são as máculas, as cristas e o órgão espiral de Corti.

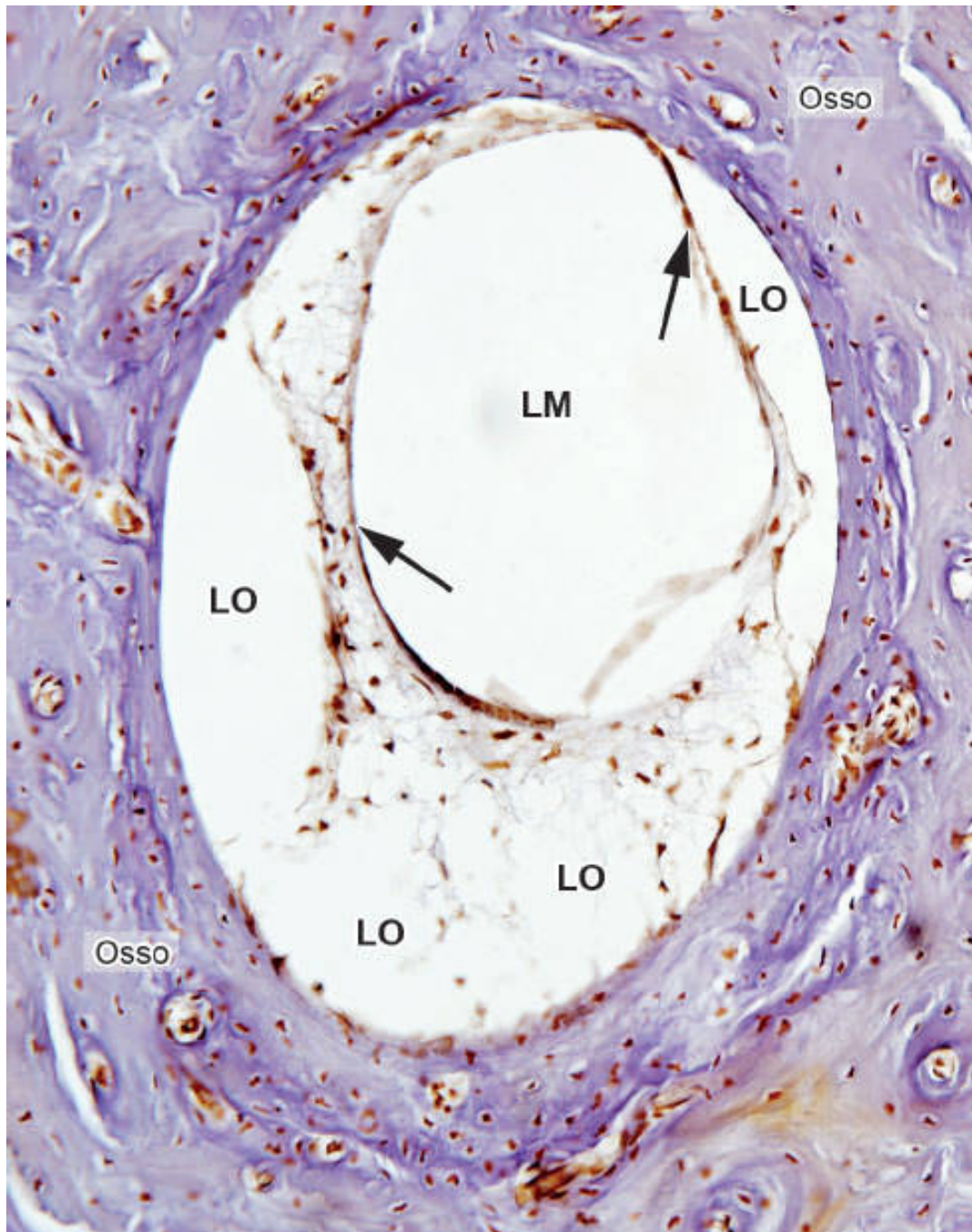



FIGURA 23.21 Corte transversal de um canal semicircular. O labirinto ósseo (LO) é uma cavidade situada no interior do osso temporal e contém o labirinto membranoso (LM), que é delimitado por uma delgada membrana de epitélio e

tecido conjuntivo (*setas*). O labirinto ósseo é preenchido por perilinfa, e o labirinto membranoso, por endolinfa. (Tricrômico de Mallory. Pequeno aumento.)

O labirinto ósseo é constituído por várias porções com formatos diferenciados. Há uma cavidade central de forma irregular, o vestíbulo, onde desembocam, de um lado, os canais semicirculares e, de outro, a cóclea. A disposição do labirinto membranoso dentro do labirinto ósseo está ilustrada na Figura 23.20. O vestíbulo contém, no seu interior, duas estruturas sensoriais do labirinto membranoso, o sáculo e o utrículo. Neste último desembocam os canais semicirculares, cada um com uma dilatação em uma das suas extremidades, denominadas ampolas. O sáculo está unido ao utrículo e à cóclea por estreitos canais. Os ductos que ligam o utrículo ao sáculo reúnem-se com a forma de um Y – o ducto endolinfático (ver Figura 23.20).

O sáculo, o utrículo e as cristas ampolares são os componentes do labirinto membranoso responsáveis pela sensação de movimento e equilíbrio, fazendo parte do aparelho vestibular.

Sáculo e utrículo

O sáculo e o utrículo são componentes do labirinto membranoso constituídos por epitélio simples pavimentoso, recoberto por delgada camada de tecido conjuntivo, do qual partem finas trabéculas para o periósteo que reveste o vestíbulo.

O interior do sáculo e do utrículo é cheio de endolinfa e apresenta pequenas regiões (2 a 3 mm) de um neuroepitélio espessado que forma as chamadas máculas do sáculo e do utrículo. As máculas de cada ouvido interno dispõem-se

perpendicularmente uma em relação à outra, fato que tem grande importância para a formação da sensação de movimento da cabeça e do corpo. A estrutura das máculas do sáculo e do utrículo é apresentada na Figura 23.22.

O neuroepitélio espessado das máculas é formado basicamente por dois tipos de células: células de sustentação e células receptoras ou sensoriais. Há dois tipos de células receptoras: células pilosas tipo I e tipo II (Figura 23.23). Ambos contêm, na superfície, longos prolongamentos semelhantes a estereocílios, além de um cílio típico com seu corpúsculo basal, denominado cinetocílio. Os estereocílios se projetam da superfície apical das células pilosas, e sua organização pode variar conforme o tipo de célula e sua localização no ouvido interno. Uma das formas de sua disposição é em várias fileiras, desde estereocílios mais curtos até os mais longos, ou como as letras V ou W (Figura 23.24).

A célula pilosa tipo I tem a forma de um cálice e é envolta por uma rede de terminações nervosas aferentes, além de estabelecer sinapses com terminações nervosas eferentes (ver Figura 23.23). A célula pilosa tipo II é cilíndrica e também apresenta terminações nervosas aferentes e eferentes, porém em menor número. Entre as células receptoras encontram-se as células de sustentação (ver Figuras 23.22 e 23.23), cilíndricas, com seus núcleos na região basal e microvilos na superfície apical. Cobrindo essa camada de células das máculas há uma camada gelatinosa, de natureza glicoproteica, provavelmente secretada pelas células de sustentação e na qual estão embebidos os prolongamentos celulares. Na superfície dessa gelatina se observam concreções de carbonato de cálcio, os otólitos ou estatocônios (Figura 23.25).

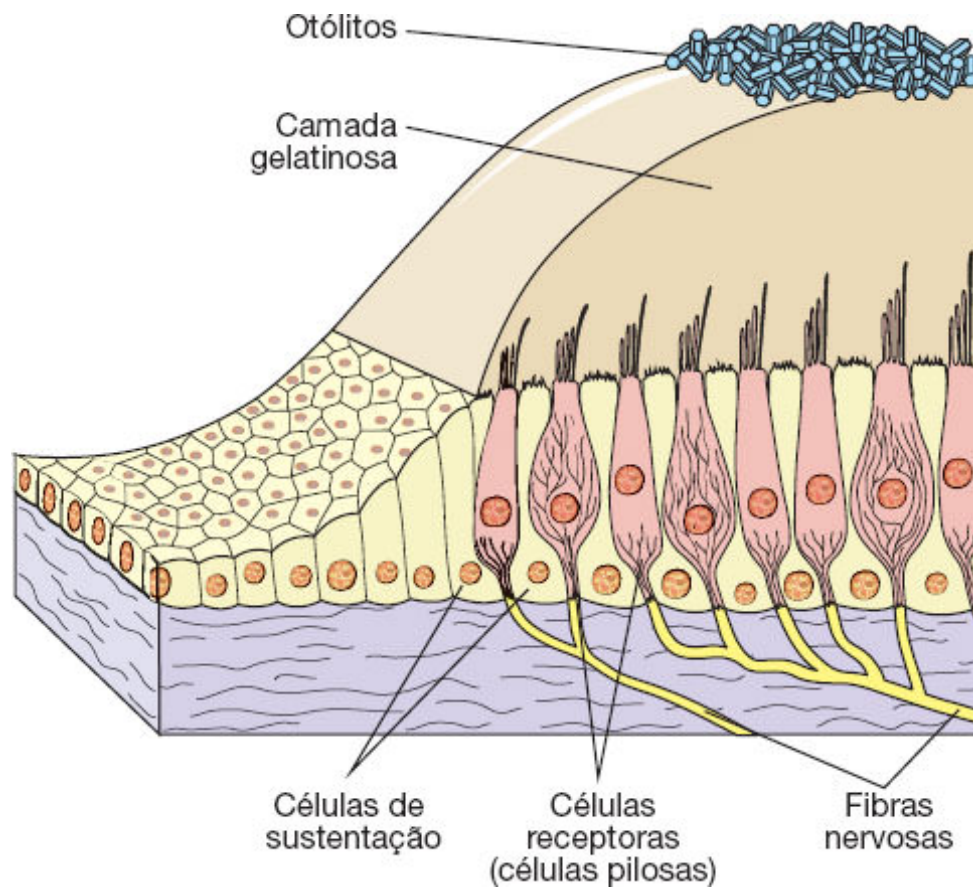



FIGURA 23.22 Estrutura histológica de metade de uma mácula.

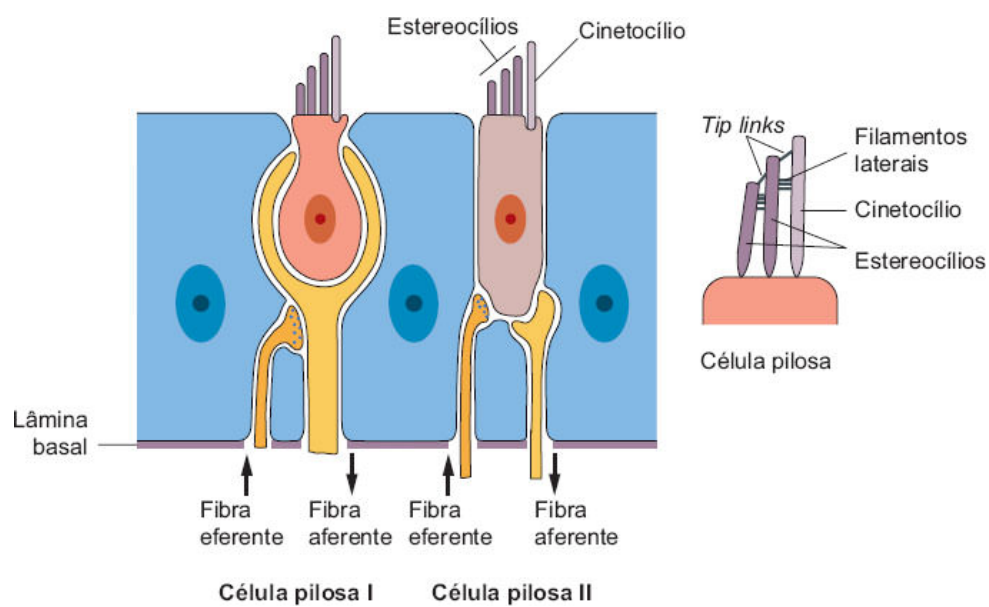



FIGURA 23.23 Esquema dos dois tipos de células pilosas, as células receptoras do sistema vestibular e que são semelhantes às células receptoras do sistema acústico. *À direita*, é mostrado um detalhe da superfície apical de uma célula pilosa, com seus estereocílios e cinetocílio, ligados por filamentos chamados *tip links* e filamentos laterais.

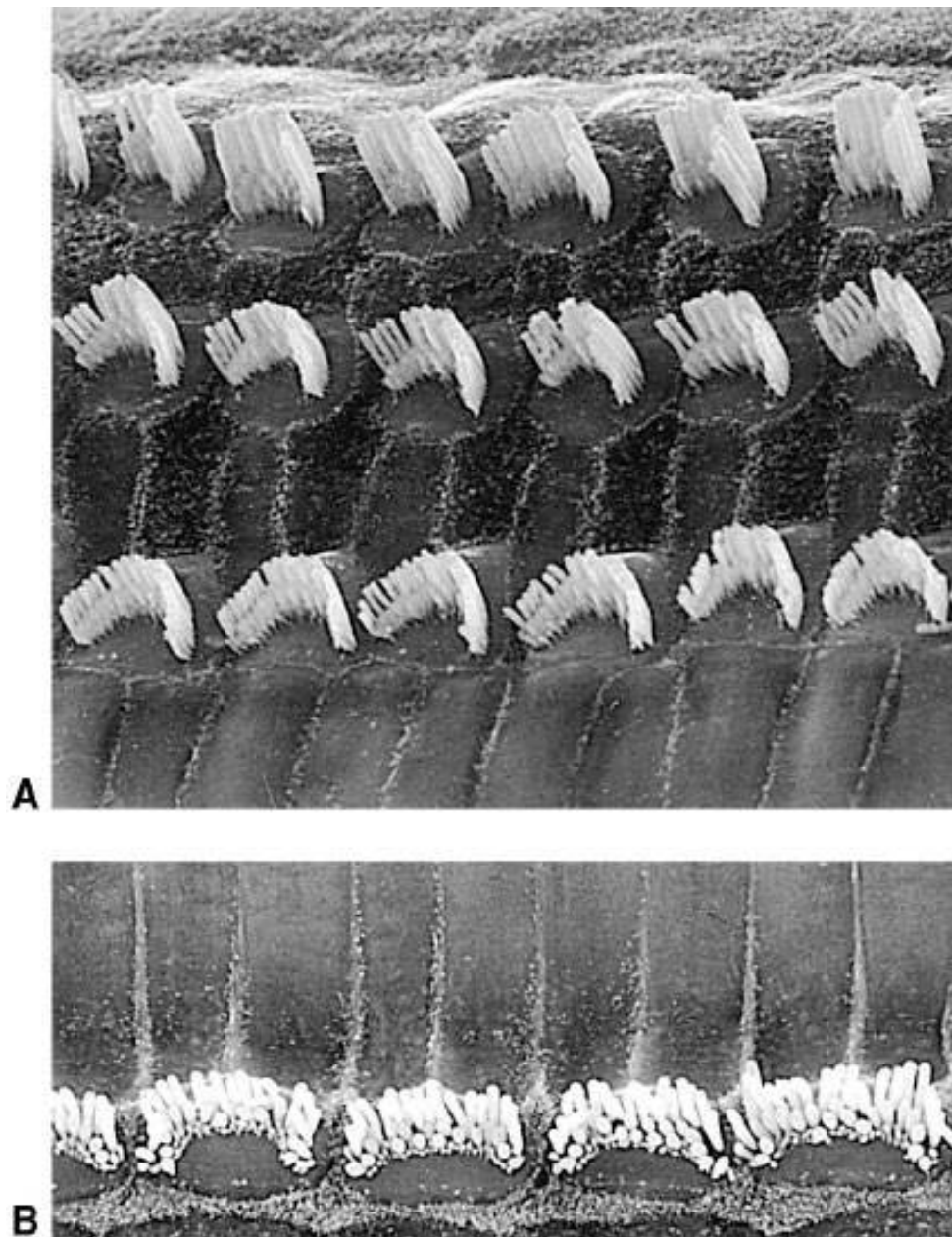



FIGURA 23.24 Superfície de células pilosas de órgão de Corti de gato, observada por microscopia eletrônica de varredura. Os estereocílios formam fileiras curvas nas células pilosas externas (**A**) e fileiras retilíneas em células pilosas internas (**B**). Diferentemente das células pilosas do aparelho vestibular, essas células não apresentam cinetocílios na sua superfície apical. (2.700×. Cortesia de P. Leite.)

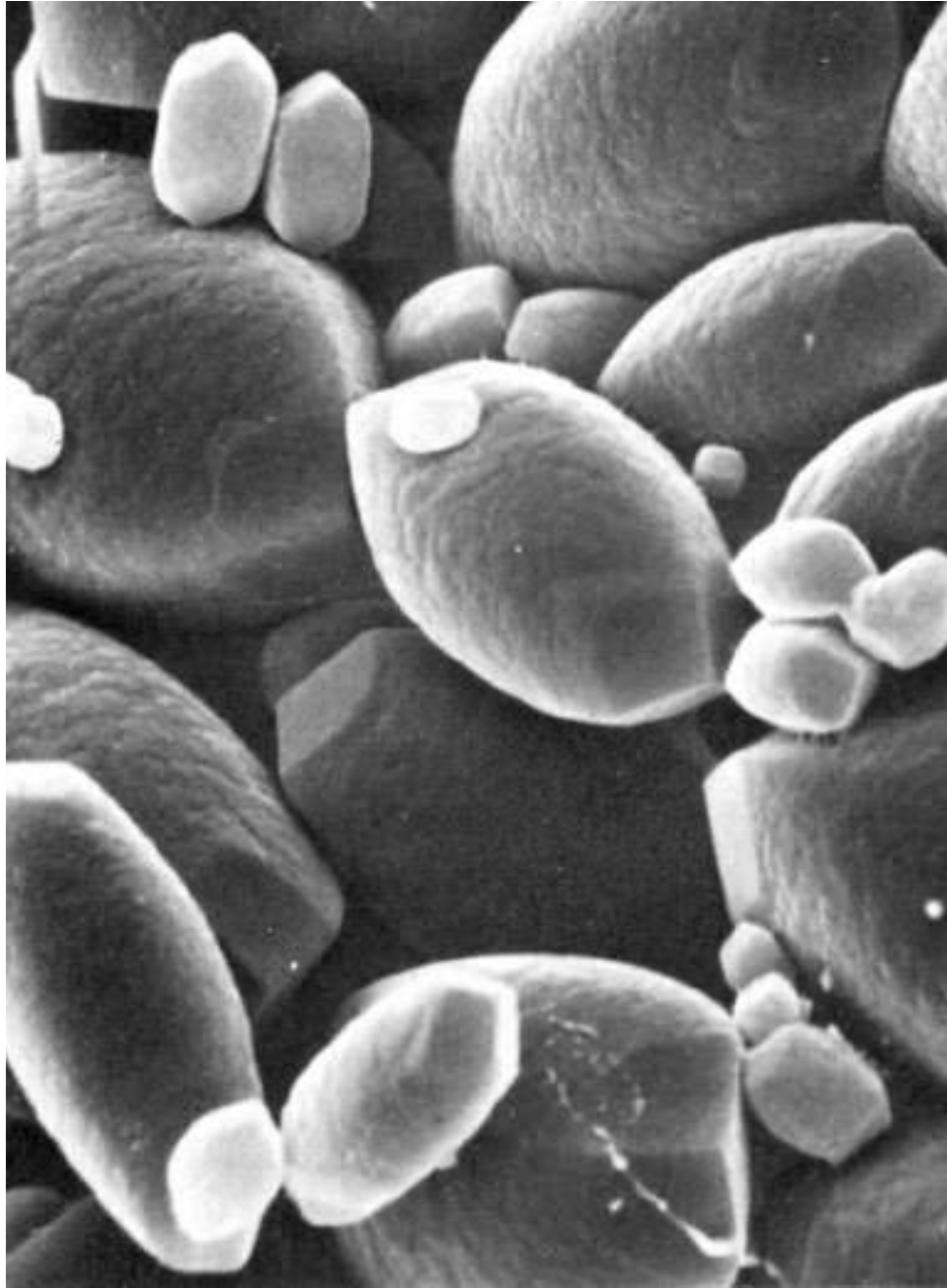



FIGURA 23.25 Otólitos de carbonato de cálcio na superfície da camada gelatinosa de uma mácula, observados por microscopia eletrônica de varredura. (5.000×. Cortesia de D.J. Lima.)

Ductos semicirculares

Apresentam paredes de constituição semelhante à do utrículo, isto é, epitélio pavimentoso simples e tecido conjuntivo. As áreas que contêm células receptoras situam-se em locais dilatados dos ductos, as ampolas, cada uma com um neuroepitélio de conformação alongado, que forma as cristas ampulares (Figura 23.26). Essas cristas apresentam estrutura celular semelhante à das máculas; porém, sua camada glicoproteica não possui estatocônios e é consideravelmente mais espessa, formando uma espécie de capuz cônico, a cúpula. Esta alcança a parede oposta da crista, obliterando o lúmen dilatado das ampolas dos ductos semicirculares.

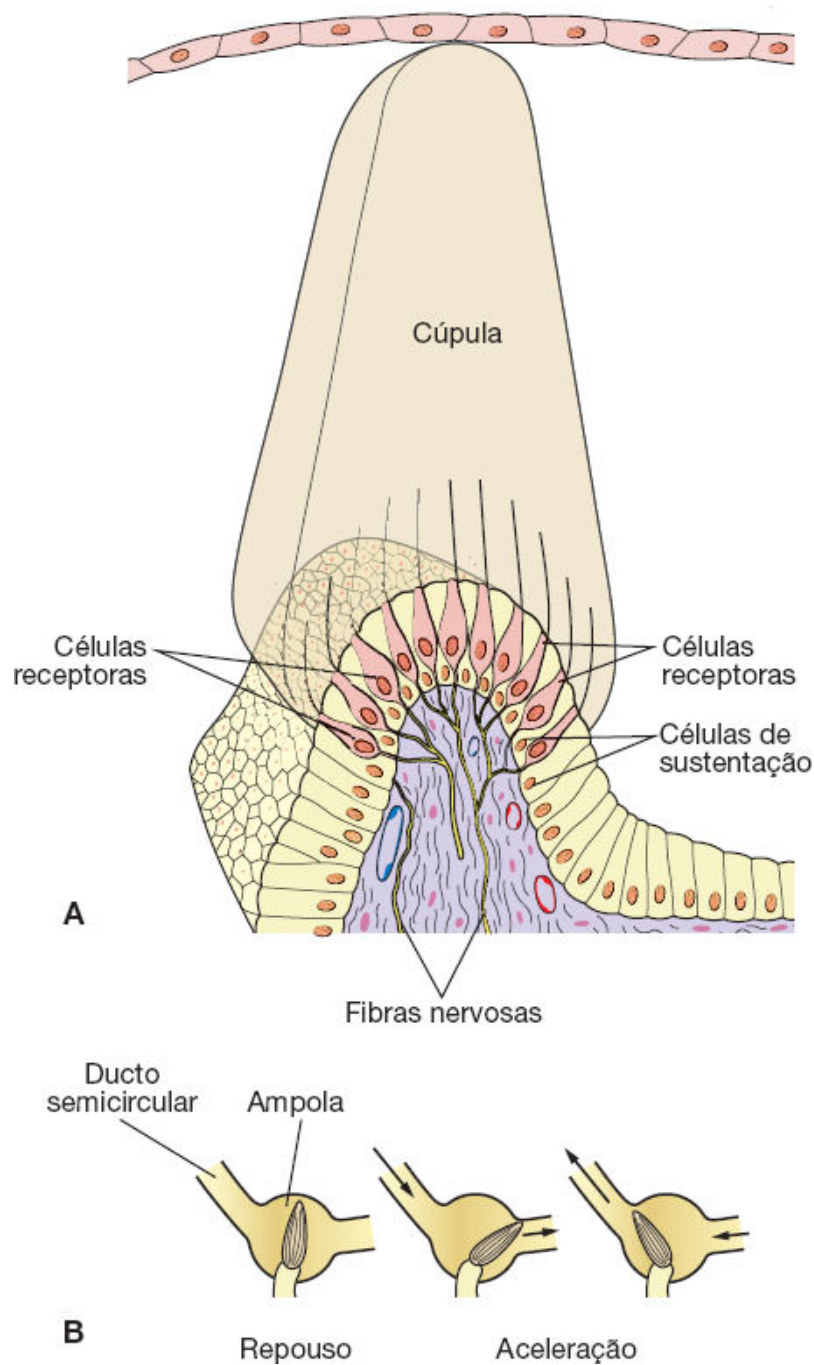



FIGURA 23.26 Crista ampular de uma ampola do sistema vestibular. Em **A** está a crista com a sua cúpula glicoproteica, que alcança a parede do labirinto membranoso. Os estereocílios das células receptoras (células pilosas) estão mergulhados na cúpula. A imagem **B** mostra como o movimento da endolinfa no interior dos canais semicirculares, resultante de rotação da cabeça, modifica a posição da cúpula, altera a posição dos estereocílios e produz sinalização nas

células receptoras da crista, que será transmitida ao sistema nervoso central. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Wersall,1956.)

Saco e ducto endolinfáticos

As paredes do ducto endolinfático são inicialmente revestidas por epitélio pavimentoso simples, o qual, à medida que se aproxima do saco endolinfático, transforma-se gradualmente em um epitélio cilíndrico, alto, formado por dois tipos celulares, um dos quais apresenta microvilos na sua superfície, grande quantidade de vesículas de pinocitose e vacúolos. Acredita-se que essas células sejam responsáveis pela reabsorção da endolinfa e pela digestão de material estranho e de restos celulares.

Atividade funcional do aparelho vestibular

No aparelho vestibular ocorre uma transdução mecanoelétrica, em que movimento resulta em alteração de potenciais elétricos da membrana das células pilosas, com produção de potenciais de ação que são conduzidos por axônios ao sistema nervoso central.

Os ductos semicirculares fornecem ao sistema nervoso central informações sobre deslocamentos circulares. O aumento ou a diminuição da velocidade em um movimento circular (também chamado de aceleração ou desaceleração angular) promove um fluxo da endolinfa dentro dos ductos semicirculares, devido à inércia do líquido. Esse fluxo produz um movimento lateral dos capuzes que recobrem as cristas ampulares (ver Figura 23.26), provocando curvatura e tensão dos prolongamentos das células pilosas.

As máculas do sáculo e do utrículo, nos mamíferos, respondem à aceleração linear. Graças à maior densidade dos otólitos, quando ocorre aumento ou diminuição de velocidade linear, essas partículas são deslocadas, provocando tensões na camada gelatinosa e deformando, assim, as células sensoriais.

As alterações de forma das células pilosas durante o movimento causado pelo fluxo da endolinfa em uma ou outra direção causam torção nos estereocílios e cinetocílios. A torção é transmitida pelos filamentos transversos e *tip links* e resulta em movimento de íons K^+ e/ou Ca^{2+} por canais iônicos da membrana dos cinetocílios. Em estado de repouso, células pilosas adquirem um potencial de membrana de –45 a –60 mV. O movimento do conjunto de estereocílios direcionado dos estereocílios mais curtos para os mais longos despolariza a membrana, e o movimento oposto causa hiperpolarização da membrana das células pilosas. Então, potenciais de ação são gerados e sinalização é transmitida por sinapses a axônios dos nervos vestibulares ao sistema nervoso central.

As máculas são sensíveis também à ação da gravidade sobre os otólitos, e seu estímulo é muito importante para a percepção consciente do movimento e da orientação no espaço. Em resumo, são órgãos sensoriais relacionados com o equilíbrio.

Cóclea ou caracol

Esta estrutura é altamente especializada como órgão receptor de sons e constitui o aparelho acústico.

A cóclea tem a forma de um canal de paredes ósseas enrolado em formato de caracol, com aproximadamente 35 mm de extensão. Dentro do canal ósseo, e ocupando apenas parte do espaço,

localiza-se a porção membranosa, denominada canal coclear ou escala média.

A cóclea enrola-se em torno de um eixo central de tecido ósseo esponjoso chamado de modíolo, o qual contém no seu interior um gânglio nervoso, o gânglio espiral (Figura 23.27). Do modíolo parte lateralmente uma saliência óssea em espiral, que lembra a rosca de um parafuso: a lâmina espiral óssea.

O estudo de uma secção transversal da cóclea mostra que a sua porção membranosa, denominada escala média ou canal coclear, tem a forma de um triângulo, com um dos lados apoiados sobre a lâmina espiral óssea e o vértice apontado para o modíolo (ver Figura 23.27). A base desse triângulo é voltada para o osso da cóclea, adere a essa parede e forma uma região com células diferenciadas, chamadas de estria vascular. O lado superior do triângulo é formado pela membrana vestibular (ou membrana de Reissner), e o lado inferior, pela membrana basilar ou lâmina espiral membranosa (ver Figura 23.27). Sobre a membrana basilar há um complexo conjunto de células que compõe o órgão de Corti, onde se situam as células receptoras da audição.

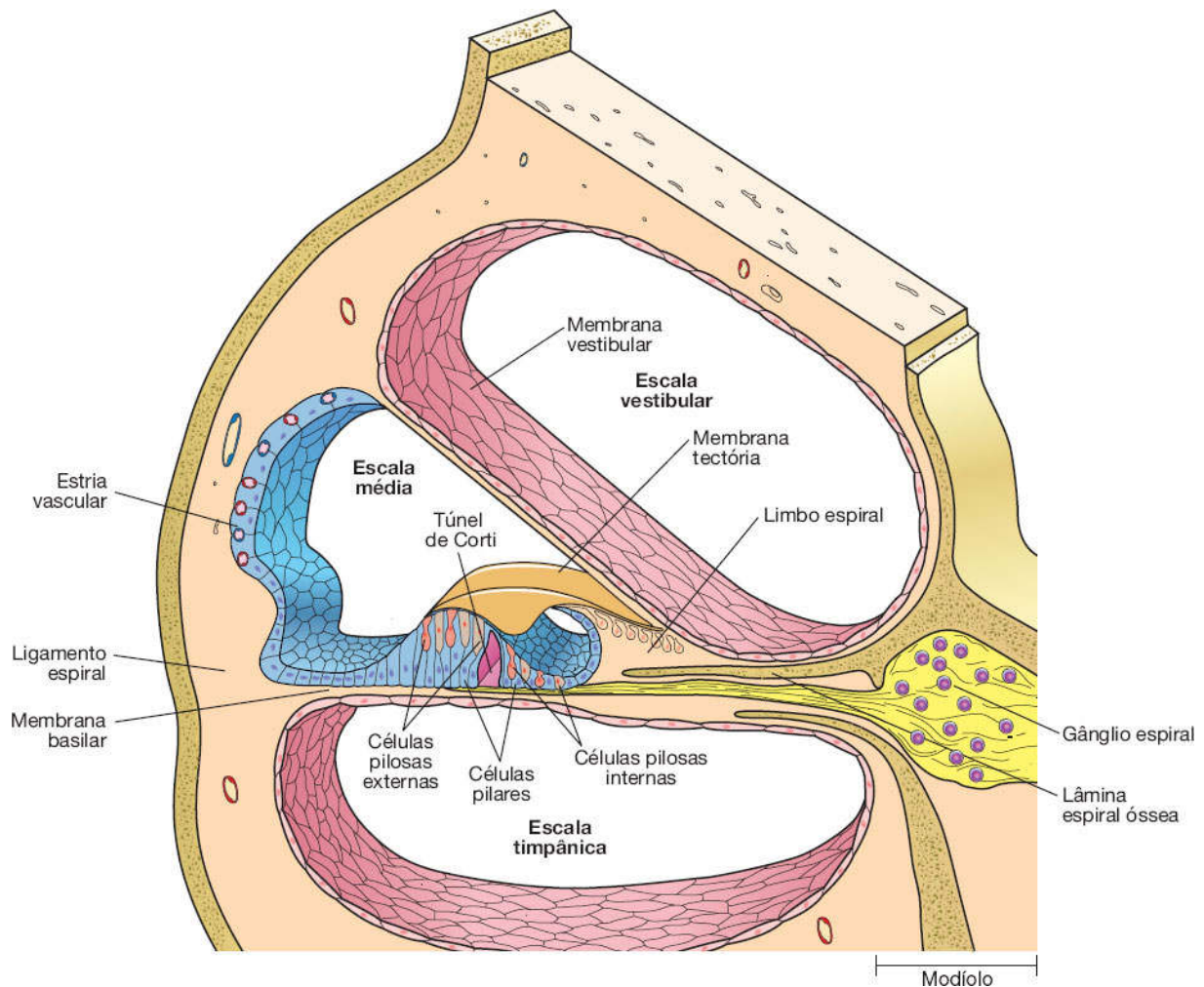



FIGURA 23.27 Estrutura histológica da cóclea com seus túneis situados no interior do labirinto ósseo. Observe a região de células receptoras (células pilosas) e células de sustentação que constituem o órgão de Corti, apoiado sobre a membrana basilar. (Adaptada e reproduzida, com autorização, de Maximow et al., 1968.)

O triângulo descrito divide o espaço ósseo da cóclea em três túneis, que se enrolam como uma espiral em torno do modíolo helicoidal:

- Um túnel superior chamado de escala vestibular

- Um túnel médio delimitado pela parede do labirinto membranoso, a escala média ou ducto coclear
- Um túnel inferior ou escala timpânica.

A razão desses nomes se deve ao fato de a escala vestibular se iniciar na janela oval do vestíbulo, sobre a qual se apoia a base do ossículo estribo. A escala timpânica, por sua vez, termina na janela redonda, obliterada por uma delicada membrana conhecida por membrana timpânica secundária, situada no limite entre o ouvido médio e o interno (ver Figura 23.20).

As escalas vestibular e timpânica pertencem ao labirinto ósseo e contêm perilinfa. Ambos os túneis se comunicam nas suas extremidades na ponta do caracol, por meio de um pequeno orifício, o helicotrema (ver Figura 23.20). A escala média, na sua porção inicial, comunica-se com o sáculo pelo *ductus reuniens* e termina em fundo cego na ponta do ápice do caracol.

Estrutura histológica da porção membranosa da cóclea

A membrana vestibular é formada por epitélio pavimentoso simples apoiado sobre delgada camada de tecido conjuntivo. A estria vascular é constituída por epitélio estratificado, formado por dois tipos principais de células. Um deles é constituído por células ricas em mitocôndrias, com a membrana da região basal muito pregueada, tendo, portanto, todas as características de uma célula que transporta água e íons. O epitélio da estria vascular é um dos poucos exemplos de epitélio que contém vasos sanguíneos entre as suas células. Tais características sugerem que nessa região ocorra a secreção da endolinfa. A endolinfa e a perilinfa têm

composição iônica incomum, pois são ricas em potássio e pobres em sódio, característica do meio intracelular.

Órgão de Corti

Apoiando-se sobre a lâmina espiral óssea e a membrana basilar encontra-se uma estrutura complexa, que responde às vibrações induzidas pelas ondas sonoras, o órgão de Corti apresentado na Figura 23.27 e em detalhe na Figura 23.28.

O órgão de Corti repousa sobre uma camada de material extracelular, a membrana basilar ou lâmina espiral membranosa, produzida pelas células do órgão de Corti e pelas células mesoteliais que revestem a escala timpânica. A membrana basilar se continua lateralmente com o tecido conjuntivo do periósteo que fica abaixo da estria vascular (ver Figura 23.27).

Analisando a Figura 23.27 da direita para a esquerda a partir do modíolo, nota-se primeiro uma formação conhecida como limbo espiral, constituído de tecido conjuntivo frouxo revestido por epitélio. O limbo projeta, em direção à periferia da cóclea, uma estrutura denominada membrana tectória, que é acelular e rica em glicoproteínas e assemelha-se às camadas gelatinosas que recobrem as máculas e as cristas, já estudadas. Está disposta sobre as células sensoriais do órgão de Corti e encosta nos estereocílios dessas células (ver Figura 23.28). Além disso, a membrana tectória forma o teto de um espaço denominado túnel espiral interno (ver Figura 23.27), em cuja parede lateral estão as células pilosas internas, que são células pilosas do tipo I (ver Figura 23.23). Após o túnel observa-se uma série de células de sustentação, formando as células pilares, e, finalmente, três fileiras de células pilosas externas, que são células pilosas do tipo II (ver Figura 23.23). As células sensoriais pilosas da cóclea, tanto de tipo

I como de tipo II, são semelhantes às presentes nas máculas e cristas; porém, elas só apresentam estereocílios, pois perdem o seu cinetocílio após o nascimento.

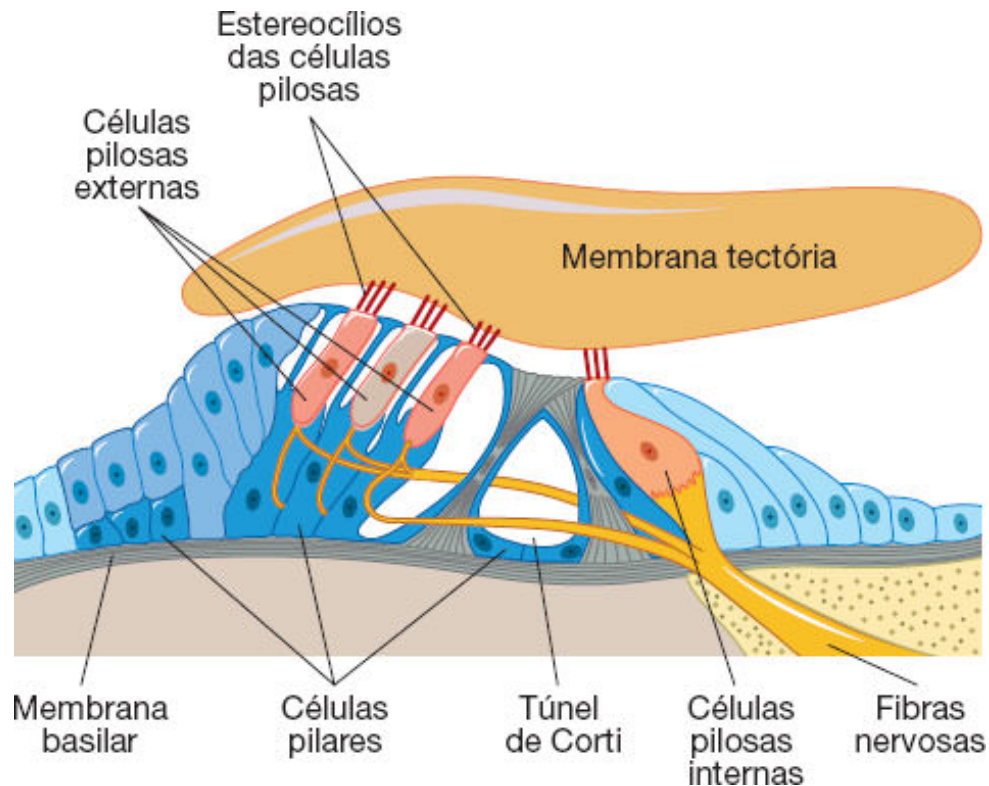



FIGURA 23.28 Esquema simplificado de um órgão de Corti com alguns de seus principais componentes. A membrana tectória se apoia sobre as células receptoras (pilosas).

Função coclear

Na cóclea, os estímulos mecânicos (vibrações induzidas pelas ondas sonoras) sofrem transdução mecanoelétrica em potenciais de ação, que são levados ao sistema nervoso central via axônios dos nervos cocleares.

O som recebido pelo pavilhão da orelha resulta em vibrações da membrana timpânica. A vibração é transmitida no interior do ouvido médio através da cadeia de ossículos que funcionam como alavancas, ampliando a vibração. A vibração chega à base do estribo, que se encaixa na janela oval. Essa janela é o limite entre a cavidade timpânica do ouvido médio e a escala vestibular existente no interior da cóclea.

As vibrações dos ossículos do ouvido são transmitidas pela base do estribo para a perilinfa que preenche a escala vestibular (ver Figura 23.20). As ondas de pressão da perilinfa da escala vestibular transmitem-se à perilinfa da escala timpânica (pelo helicotrema) e chegam até o início da escala timpânica, que é obliterada por uma delicada membrana que veda a janela redonda (ver Figura 23.20). Nessa membrana as vibrações são transmitidas para o ar existente na cavidade timpânica presente no outro lado da membrana, onde se dissipam (ver Figura 23.20).

A membrana basilar, que serve de apoio para o órgão de Corti, também vibra quando há passagem de vibrações da escala vestibular para a escala timpânica, produzindo elevações e depressões nas células pilosas. Os estereocílios das células pilosas estão em contato com a membrana tectória e, devido ao movimento das células pilosas, a membrana produz torções nos estereocílios dessas células. Em um fenômeno semelhante ao descrito para as células pilosas do órgão vestibular, a torção dos estereocílios gera potenciais de ação que são transmitidos para o sistema nervoso central, onde são interpretados como sons.

A sensibilidade aos sons na cóclea varia de acordo com a região. Os sons agudos são captados principalmente na base da cóclea, enquanto os graves são captados principalmente pelo seu ápice. Esse fenômeno parece ocorrer em função das diferenças de

elasticidade da membrana basilar em locais distintos do canal coclear.

HISTOLOGIA APLICADA

O som excessivamente forte promove, por uma via reflexa, a contração dos músculos tensores do tímpano e do estribo (músculo estapédio), atenuando a transmissão sonora e protegendo as células pilosas, que são muito sensíveis e poderiam ser lesionadas por sons muito fortes.

Quando os músculos tensores do tímpano e do estribo se contraem, há tração desses ossículos, com diminuição na amplitude do som.

BIBLIOGRAFIA

Best CH, Taylor NB. The physiological basis of medical practice. 8. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1966.

Bok D, Hall MO. The role of the pigment epithelium in the etiology of inherited retinal dystrophy in the rat. J Cell Biol. 1971; 49(3):664-82.

Borges-Giampani AS, Giampani J Junior. Anatomy of ciliary body, ciliary processes, anterior chamber angle and collector vessels. Glaucoma – Basic and Clinical Aspects, Dr Shimon Rumelt (Ed.), ISBN: 978-953-51-1064-4, InTech, DOI: 10.5772/52780. Disponível em: http://www.intechopen.com/books/glaucoma-basic-and-clinical-aspects/anatomy-of-ciliary-body-ciliary-processes-anterior-chamber-angle-and-collector-vessels.

Chèvremont M. Notions de cytologie et histologie. Liège: Desoer, 1966.

Dallos P. The active cochlea. J Neurosci. 1992; 12(12):4575-85.

Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. Exp Eye Res. 2009; 88(2):151-64.

Dowling JE, Boycott BB. Organization of the primate retina: electron microscopy. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1966; 166(1002):80-111.

Goel M, Picciani RG, Lee RK et al. Aqueous humor dynamics: a review. Open Ophthalmol J. 2010; 4:52-9.

Ham AW. Histology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott; 1969.

Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye. Philadelphia: Saunders; 1971.

Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. Hear Res. 1986; 22:117-46.

Maximow AA, Bloom W, Fawcett DW. A textbook of histology. 9. ed. Philadelphia: Saunders; 1968.

McDevitt DS (Ed.). Cell biology of the eye. New York: Academic Press; 1982.

Nguyen-Legros J, Hicks D. Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by retinal pigment epithelium. Int Rev Cytol. 2000; 196:245-313.

Stoeckelhuber M, Matthias C, Andratschke M et al. Human ceruminous gland: ultrastructure and histochemical analysis of antimicrobial and cytoskeletal components. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006; 288(8):877-84.

Wersall J. Studies of the structures and innervation of the sensory epithelium of the cristae ampullares in the guinea pig: a light and electron microscopic investigation. Acta Otolaryngol Suppl. 1956; 126:1-85.

Questões múltipla escolha

1) Assinale as alternativas corretas:

a) O olho fica dentro da órbita, funciona por meio de um sistema sensorial e um sistema de lentes, e é composto por duas túnicas importantes: a camada externa, formada pela esclera e pela córnea, e a camada média, formada pela coroide, corpo ciliar e íris

b) Existem três compartimentos: câmara anterior e posterior, preenchidas pelo humor aquoso, e espaço vítreo, preenchido pelo corpo vítreo

c) Na camada externa, a córnea situa-se na porção anterior e é formada por cinco regiões diferentes, enquanto a esclera ocupa os 5/6 posteriores, e é formada por tecido conjuntivo

d) As regiões que formam a córnea são compostas por: epitélio estratificado pavimentoso com terminações nervosas livres; membrana de Bowman; estroma; membrana de Descemet; epitélio posterior

e) O limbo representa a zona de transição entre a esclera e a córnea, e é avascular, ao contrário da córnea, que é altamente vascularizada

2) Qual alternativa está incorreta?

a) A túnica média do olho é formada por: coroide, que representa uma camada muito vascularizada; corpo ciliar, constituído principalmente por tecido conjuntivo; íris, prolongamento da coroide que cobre parte do cristalino e apresenta um orifício central, a pupila

b) O corpo ciliar apresenta três faces diferentes, e apresenta tecido muscular, o músculo ciliar, no meio do tecido conjuntivo

c) O humor aquoso flui em uma única direção no olho, e é produzido por células dos processos ciliares, que são projeções do corpo ciliar

d) O epitélio que recobre a íris apresenta melanócitos, e o número de células presentes determina a sua cor

e) O cristalino é formado pelas fibras, as quais são células que perderam os núcleos; por uma cápsula, formada por fibras colágenas, e por um epitélio subcapsular do tipo cúbico simples

3) A parede mais externa do cálice óptico dá origem ao epitélio pigmentar da retina, enquanto a parede interna dá origem aos fotorreceptores e ao restante da retina. Quais alternativas completam essa informação?

a) O descolamento entre essas duas regiões prejudica a visão e é denominado descolamento de retina

b) As células pigmentares sintetizam melanina, apresentam retículo liso bastante desenvolvido, e especializações de membrana tanto na porção basal quanto na apical

c) As pálpebras são dobras de tecidos, que incluem pele, músculo, tecido conjuntivo e camada mucosa

d) As glândulas lacrimais são serosas com secreção contínua

e) A região da retina situada na porção posterior do globo ocular é formada por cones e bastonetes, neurônios bipolares, e células ganglionares

4) Assinale as alternativas que associam corretamente estrutura e função:

a) Cones e bastonetes são neurônios com um único dendrito e têm função de fotorrecepção

b) Os bastonetes apresentam duas regiões morfologicamente distintas, os segmentos interno e externo, cujas funções são respectivamente, geração de potencial receptor e produção de proteínas

c) Os cones, que possibilitam melhor acuidade visual, são células alongadas que apresentam dois segmentos e discos empilhados originados por invaginações da membrana celular

d) Os neurônios bipolares podem ser difusos ou monossinápticos e têm função de fazer o contato entre os fotorreceptores e as células ganglionares

e) Além das células ganglionares que formam o nervo óptico, a retina apresenta também: células horizontais, células amácrinas e células de sustentação, cuja função é de estabelecer o contato entre os diferentes tipos celulares

5) O órgão vestibulococlear é formado por:

a) Ouvido externo, que compreende a região do labirinto

b) Ouvido externo, que compreende: orelha, formada por cartilagem elástica; meato acústico externo, formado por tecido cartilaginoso e tecido ósseo, ambos revestidos por pele; membrana do tímpano, formada por tecido epitelial e tecido conjuntivo

c) Ouvido médio, que separa a membrana timpânica do ouvido interno, e apresenta três ossículos articulados, martelo, bigorna e estribo, que transmitem as vibrações mecânicas

d) Ouvido interno, que compreende o labirinto, formado por cavidades cheias de ar

e) Ouvido interno, que compreende o labirinto, formado por sacos membranosos cheios de líquido

6) No ouvido interno, as vibrações mecânicas do som estimulam receptores e são transduzidas em impulsos nervosos. Quais das estruturas abaixo podem ser relacionadas a essa função?

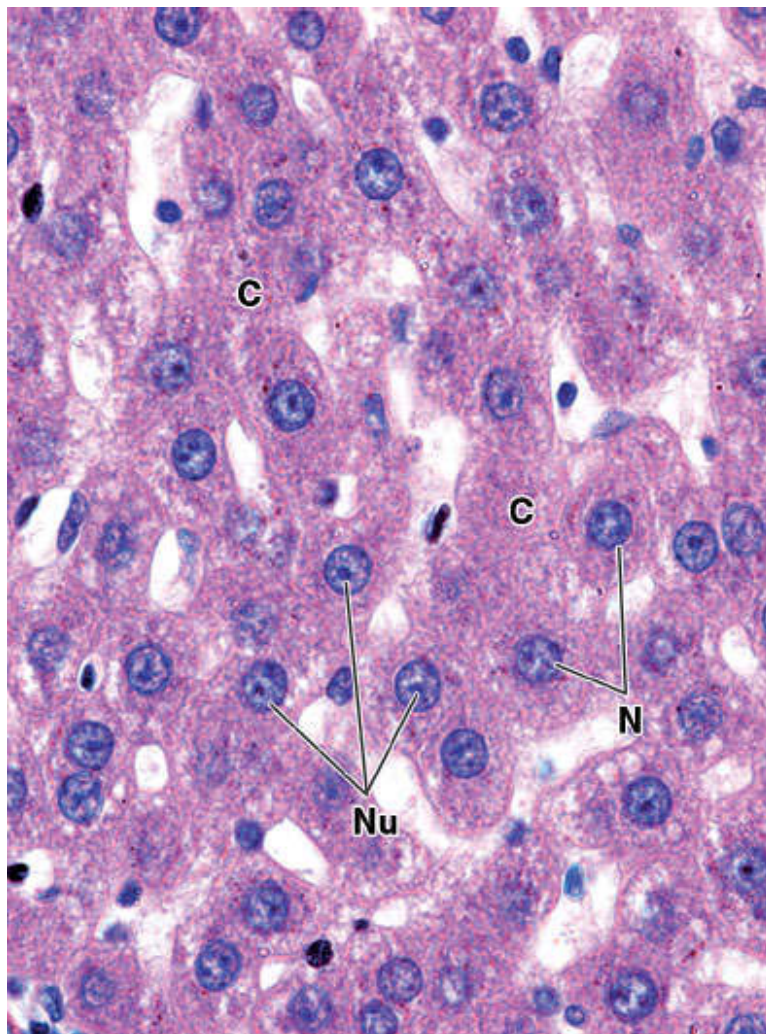
a) Máculas, formadas por um neuroepitélio constituído por células receptoras e de sustentação e recoberto por uma camada gelatinosa, na qual existem concreções de carbonato de cálcio denominadas otólitos ou estatocônios

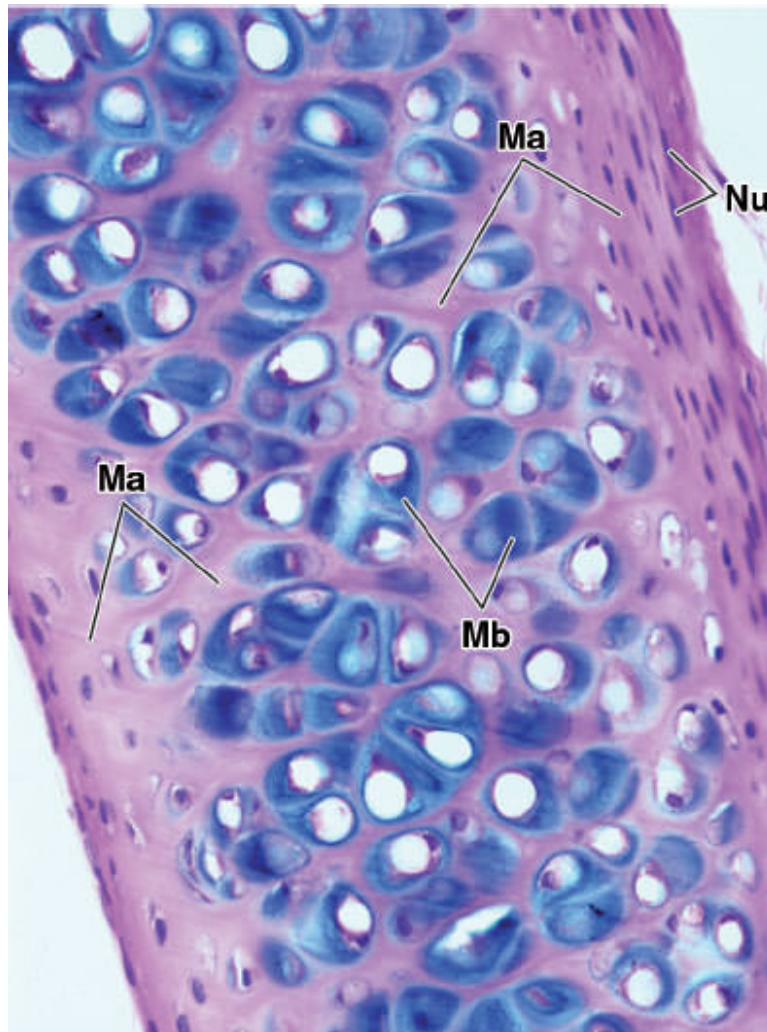
b) Cristas ampulares, formadas por neuroepitélio recoberto pela cúpula, que é uma estrutura gelatinosa que se movimenta em função do deslocamento da endolinfa

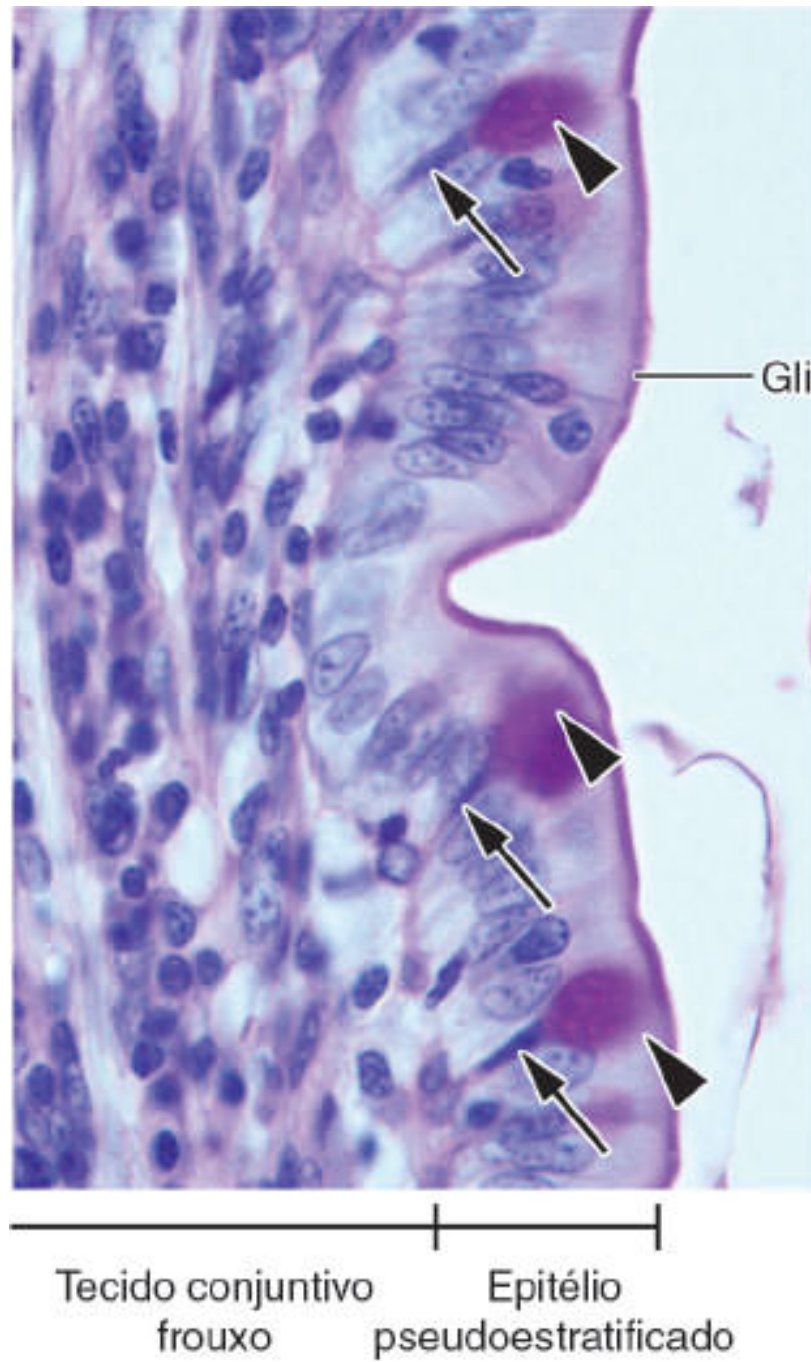
c) Cóclea, canal de paredes ósseas em forma de caracol

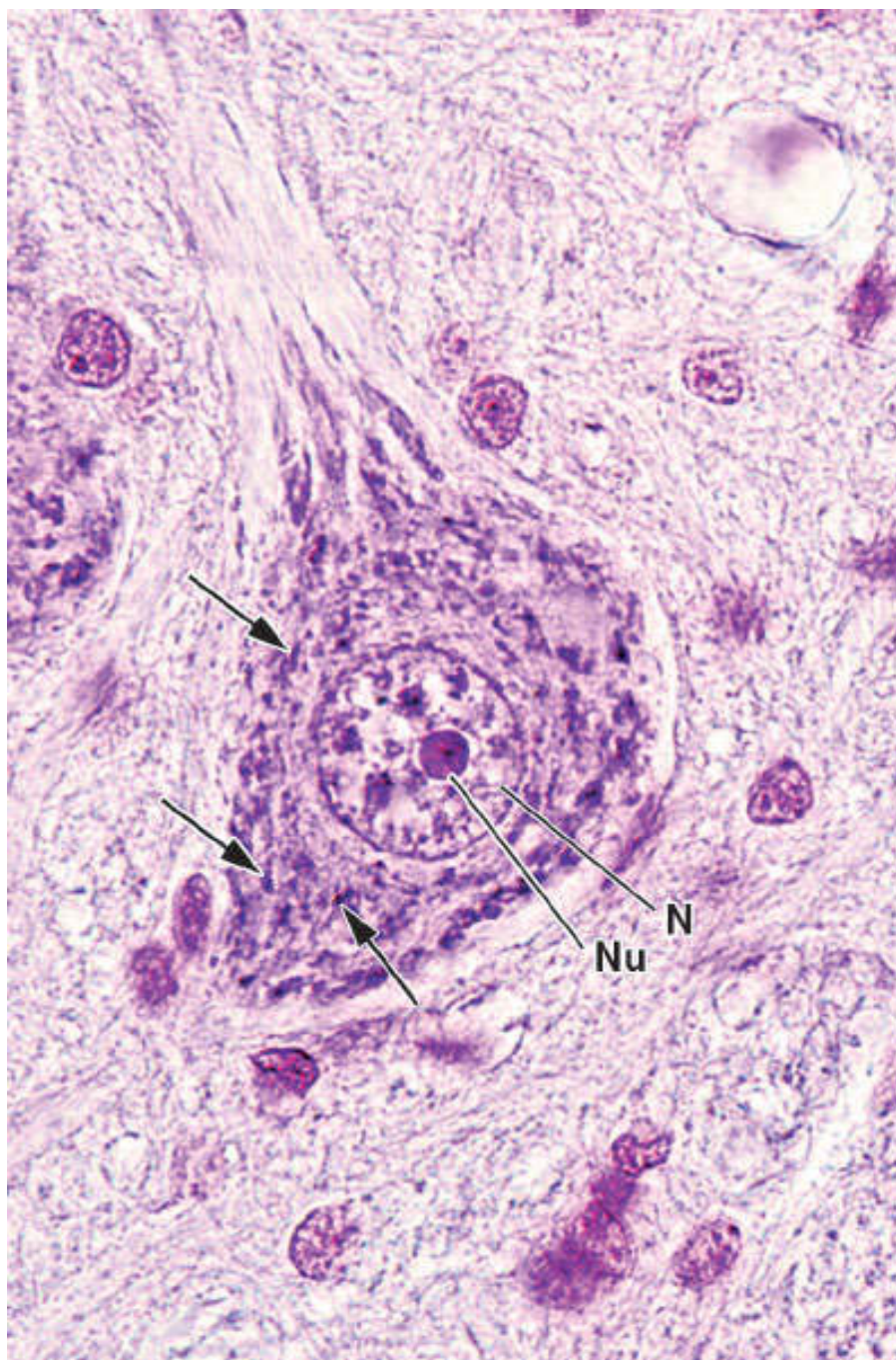
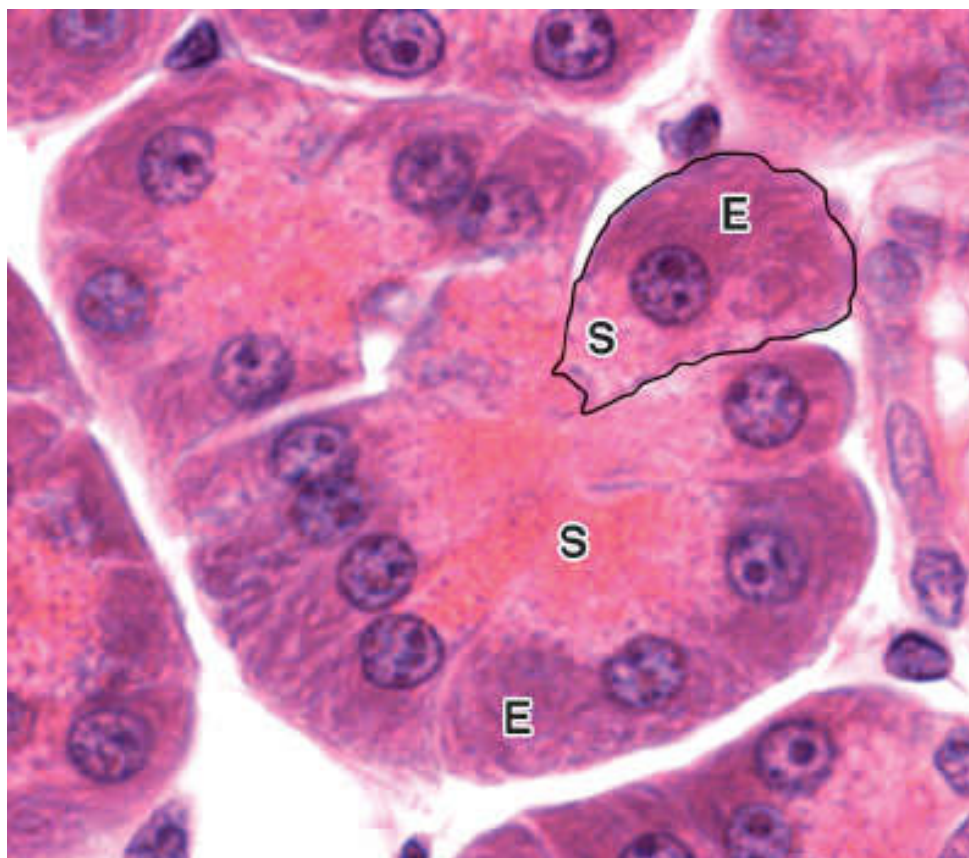
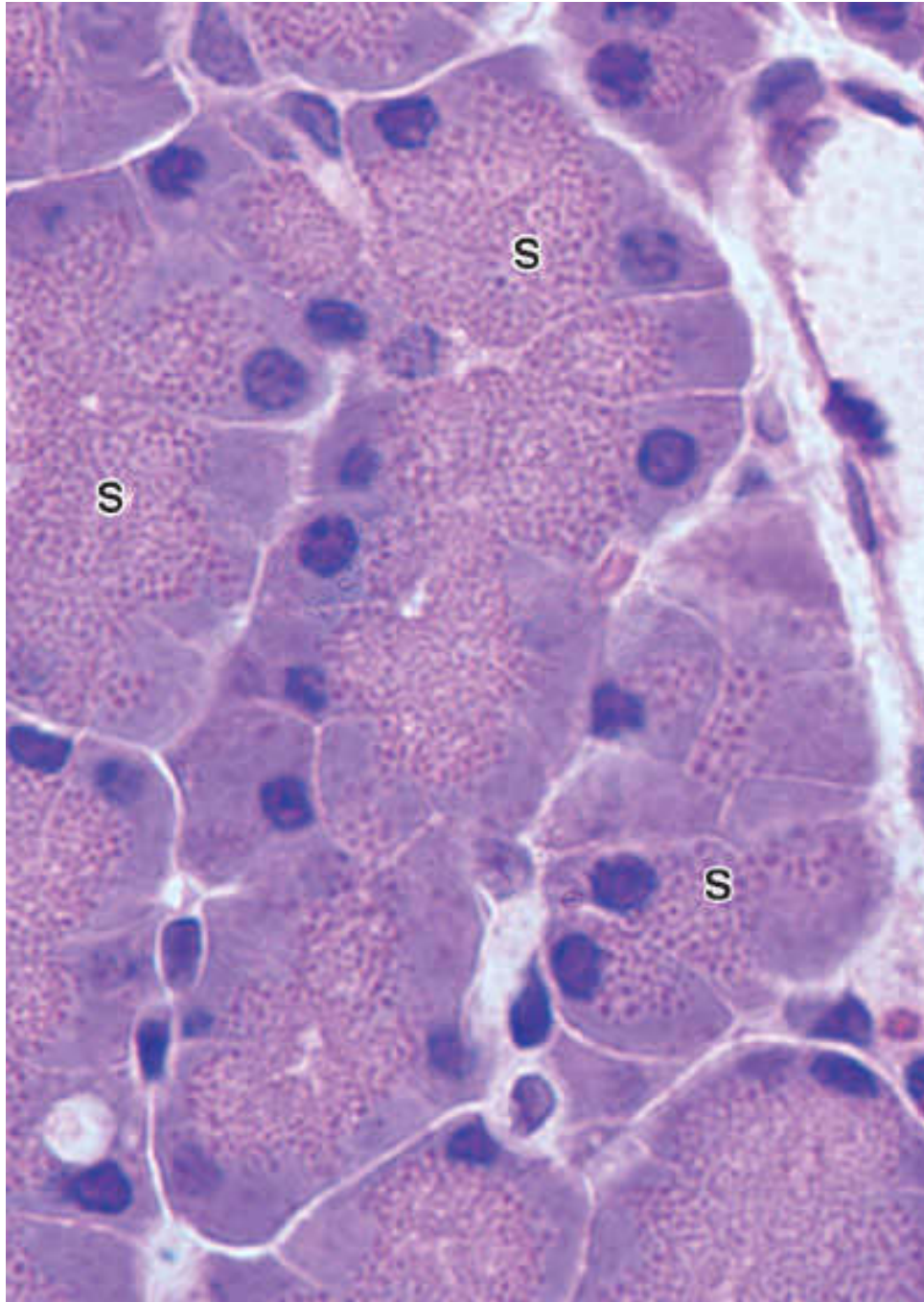
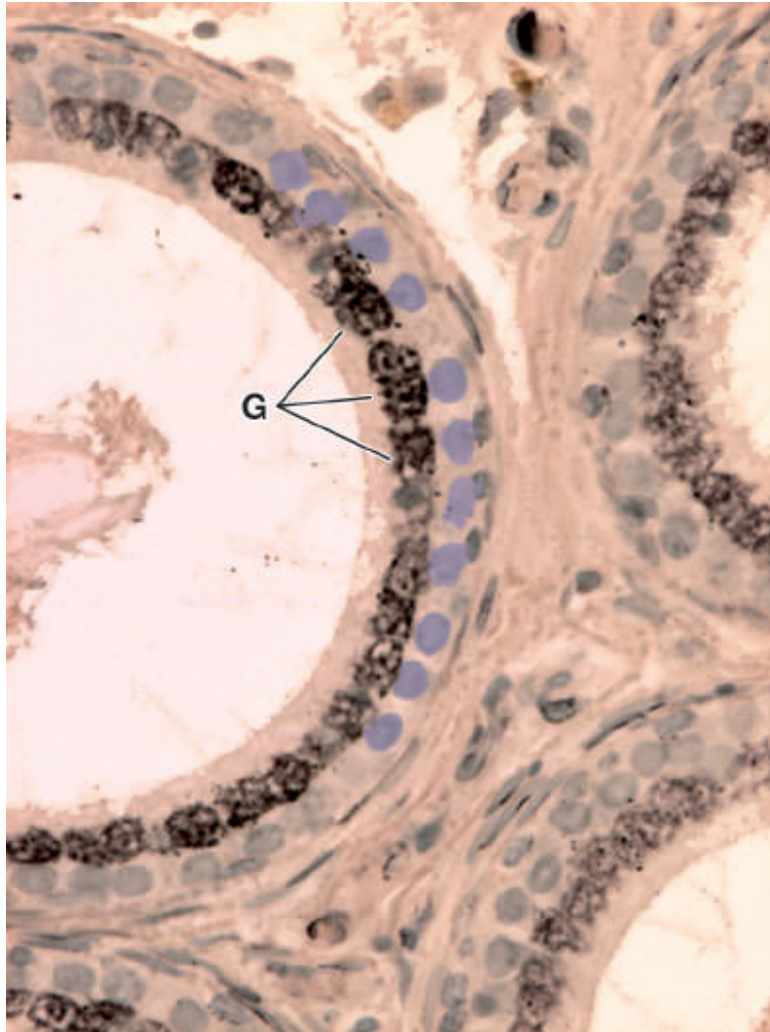
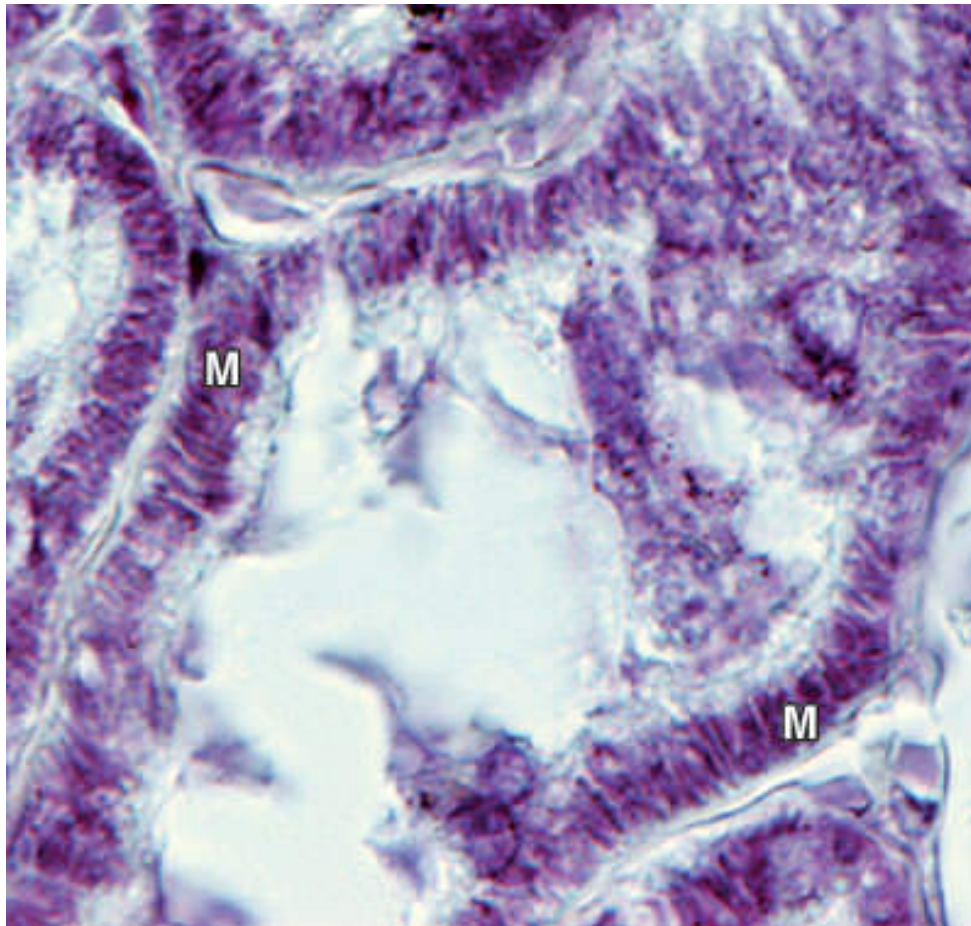
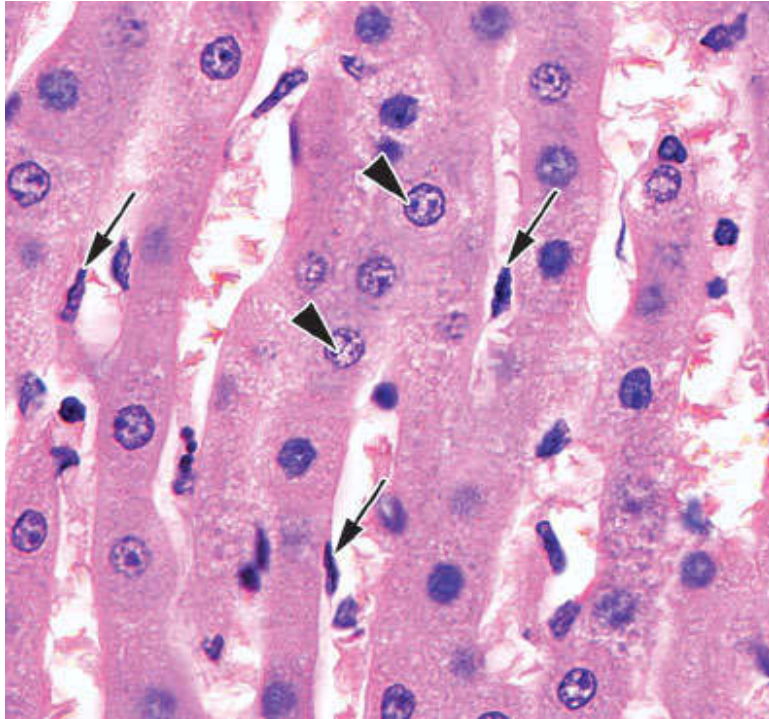
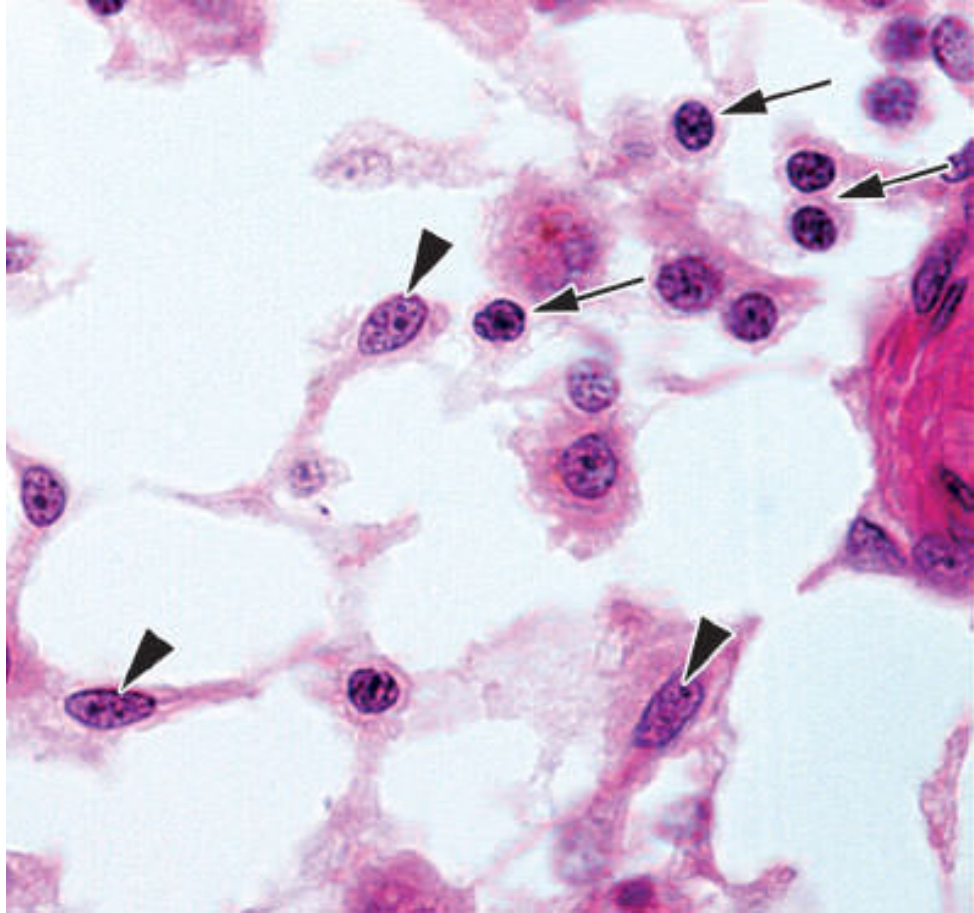
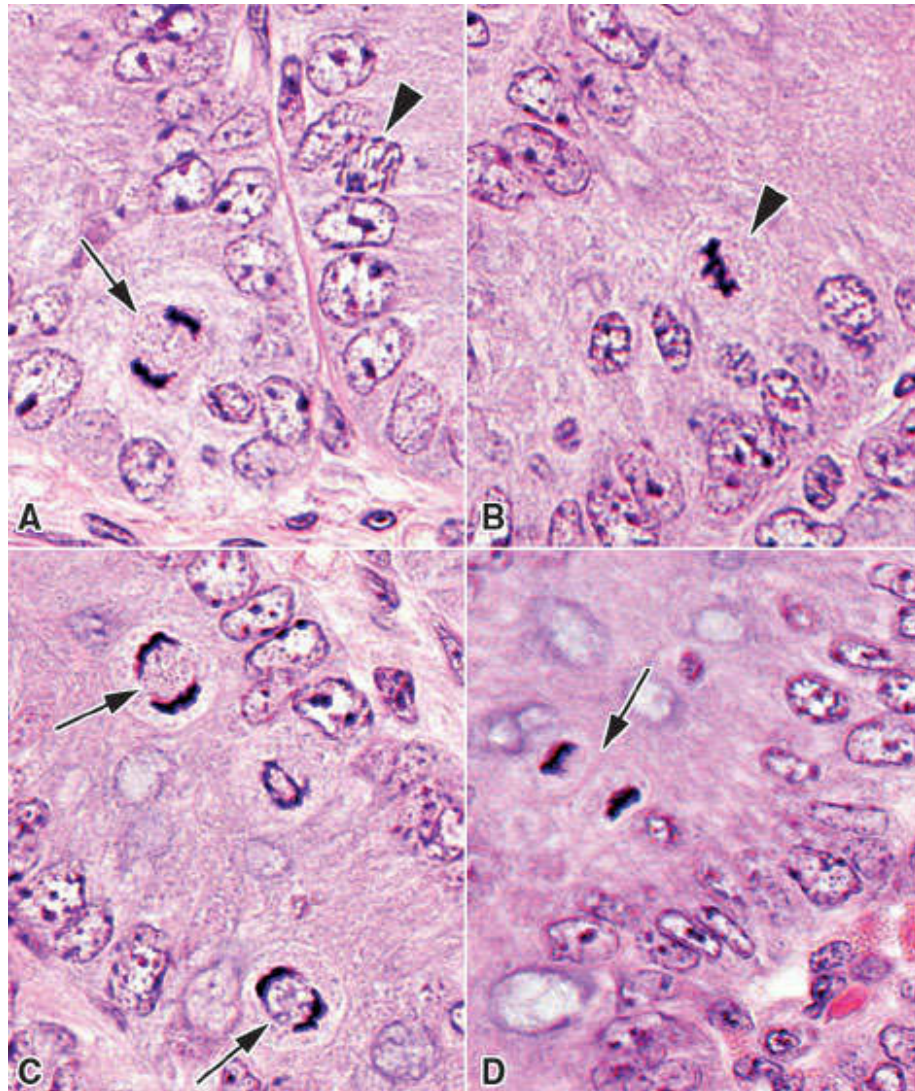
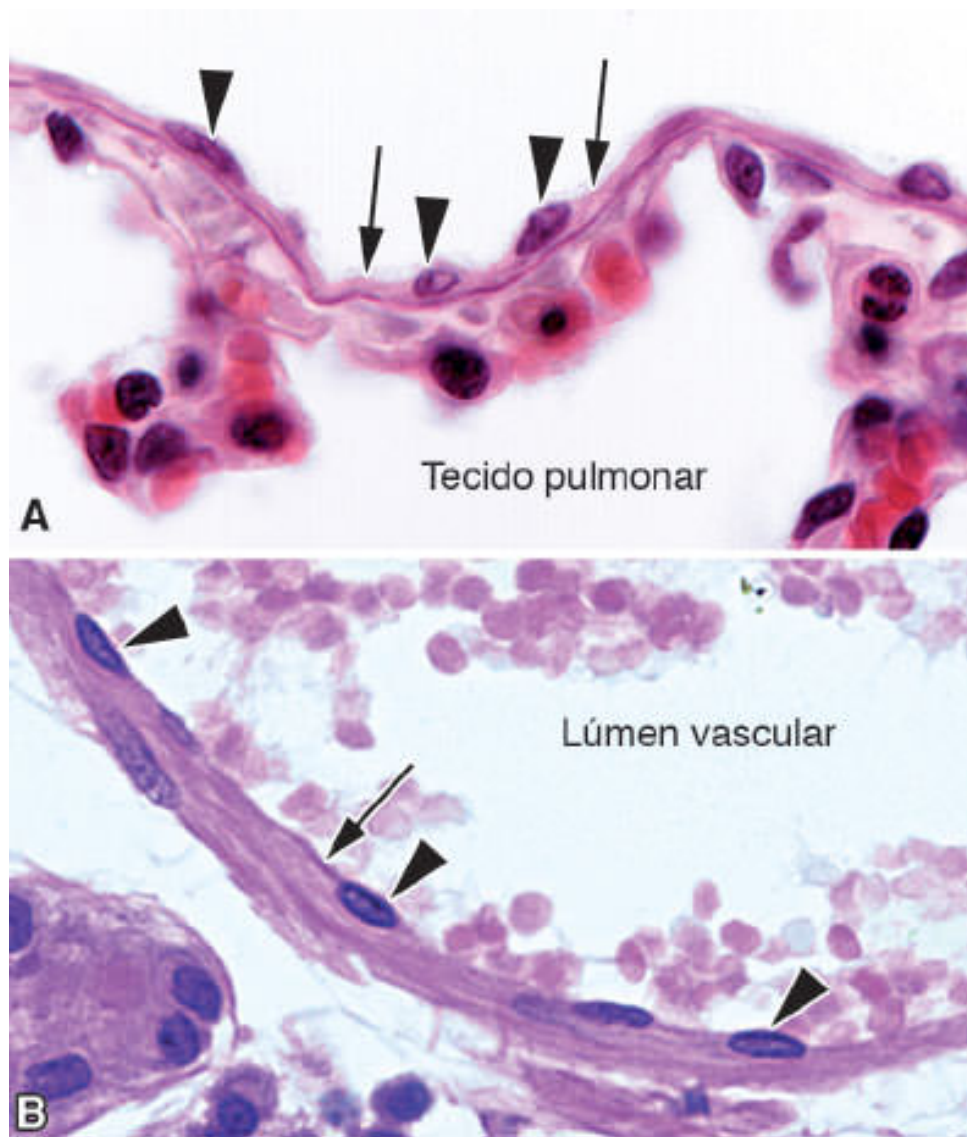
d) Cóclea, na qual se encontram as escalas vestibular, média e timpânica

e) Órgão de Corti, que fica na escala média e é formado por células sensoriais internas, células pilares e células sensoriais externas

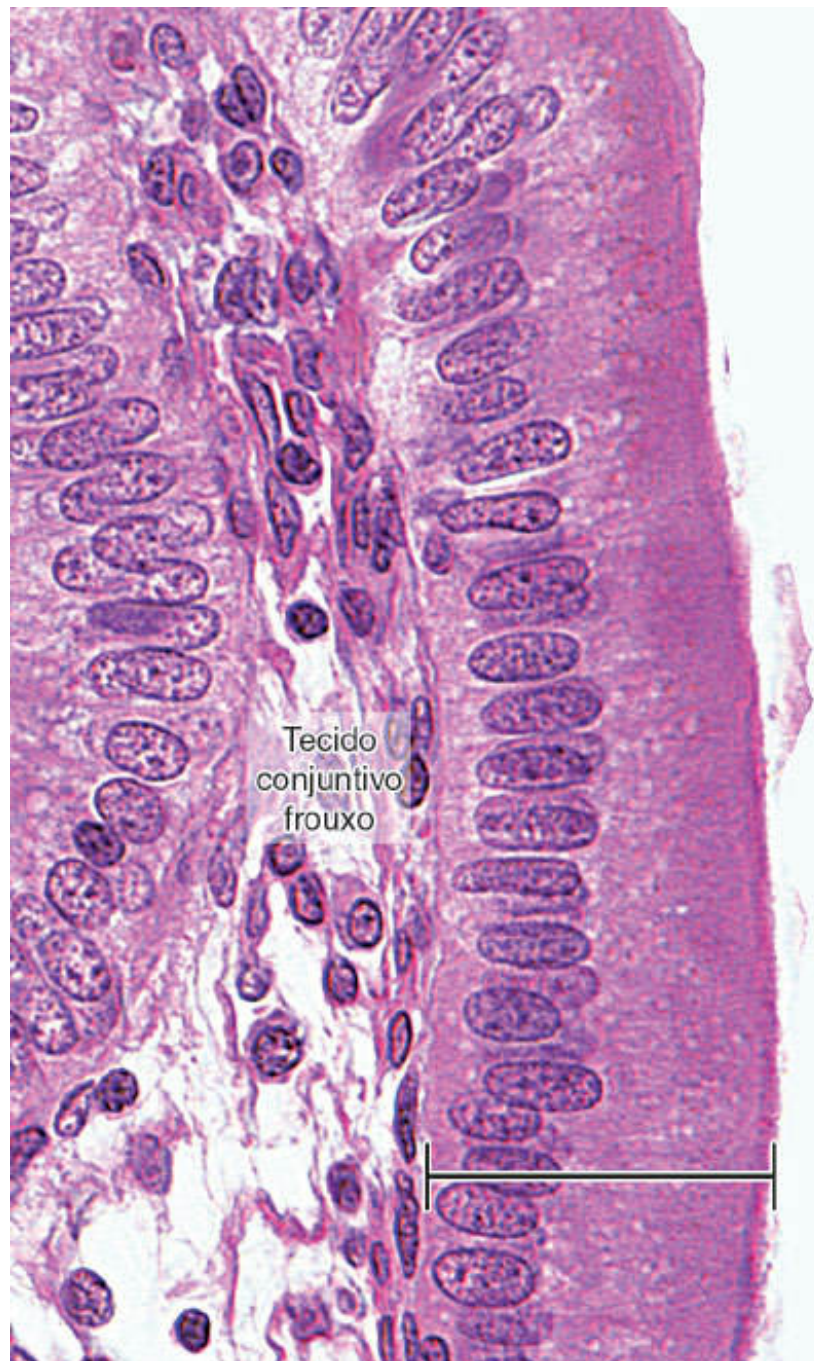
ATLAS DE HISTOLOGIA

A1.1 Corte de fígado corado pela associação dos corantes hematoxilina e eosina (HE). Essa coloração revela o citoplasma (C), corado principalmente por eosina, que, dependendo da célula, varia de alaranjado ou rosa até vermelho. O

citoplasma, em função de sua afinidade pelos corantes ácidos, como a eosina, é considerado “acidófilo” ou “eosinófilo”. Os núcleos (N) e os nucléolos (Nu) são corados em azul arroxeado pela hematoxilina. Essas estruturas são chamadas de “basófilas” devido a sua afinidade por corantes básicos. A hematoxilina se comporta como um corante básico. Os espaços claros entre as células representam vasos sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A1.2 Corte de cartilagem hialina. O citoplasma de suas células (chamadas de condrócitos) quase não é visível devido a sua retração durante o processamento do corte. A matriz extracelular que envolve as células é fortemente basófila (Mb), enquanto a matriz extracelular em locais mais afastados dos condrócitos (Ma) é

acidófila. Os núcleos (Nu) de células na periferia da cartilagem são basófilos. (HE. Médio aumento.)

A1.3 Epitélio simples colunar de intestino delgado. O corte foi tratado pela técnica de ácido periódico-Schiff (PAS), que revela mucinas em cor magenta. Este epitélio contém células chamadas caliciformes, secretoras de muco. Sua secreção, acumulada no citoplasma em forma de cálice, é demonstrada pelo PAS (*pontas de seta*). Seus núcleos (*setas*) formam a base deste cálice. Observe os núcleos de outras células do epitélio e do tecido conjuntivo frouxo subjacente ao epitélio. Esses núcleos são basófilos (foram corados pela hematoxilina) e têm diferentes formas e graus de coloração. A superfície das células contém muitas moléculas de glicoproteínas que constituem o glicocálice (Gli), visível sob a forma de faixa corada pelo PAS. (PAS-hematoxilina. Grande aumento.)

A2.1 Na maioria das vezes, como no caso da Figura A1.1, os limites entre as células não podem ser visualizados. Neste **epitélio simples colunar** de uma vesícula biliar, os limites entre suas células (*seta*) são bem observados. Este epitélio é constituído de uma única camada de células colunares cujos núcleos são elípticos. O epitélio repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo. (HE. Grande aumento.)

A2.2 As células que têm grande atividade de síntese de macromoléculas costumam ter muito ergastoplasma (retículo endoplasmático granuloso) no seu citoplasma. O ergastoplasma é basófilo, por conter muito ácido ribonucleico (RNA), e é uma estrutura basófila. Neste corpo celular de um neurônio, o ergastoplasma é visto como manchas de diversos tamanhos e formas coradas pela hematoxilina (*setas*). N: núcleo; Nu: nucléolo. (HE. Grande aumento.)

A2.3 Células polarizadas. Em muitas células glandulares, como é o caso das que constituem os ácinos do pâncreas, o ergastoplasma se situa na base das células (E), e os grãos de secreção, na porção apical das células (S). Uma das células que constituem o ácino central está destacada. (HE. Grande aumento.)

A2.4 Grãos de secreção (S) acumulados na porção apical de células de ácinos pancreáticos. (HE. Grande aumento.)

A2.5 Os complexos de Golgi (G) são muito desenvolvidos nas células epiteliais que revestem o ducto do epidídimo. Essas organelas podem ser observadas após tratamento dos tecidos por técnica que resulta na precipitação de metais sobre elas. Vários núcleos foram retocados para indicar melhor sua posição. (Aoyama. Médio aumento.)

A2.6 Mitocôndrias em forma de bastonetes (M) são vistas em grande quantidade na porção basal de células que constituem túbulos renais. (Hematoxilina fosfotúngstica. Grande aumento.)

A3.1 Núcleos: cromatina densa e frouxa. A coloração da cromatina possibilita a distinção de núcleos que se coram menos, denominados **núcleos de cromatina frouxa** (*pontas de seta*), e de núcleos muito corados, que são chamados **núcleos de cromatina densa** (*setas*). Nesta imagem de um corte de fígado, os hepatócitos geralmente têm núcleos de cromatina frouxa, e as células endoteliais têm núcleos de cromatina densa. (HE. Médio aumento.)

A3.2 Núcleos: cromatina densa e frouxa. Certos tipos de célula, como os linfócitos, habitualmente contêm **núcleos de cromatina condensada** (*setas*). Compare com as células denominadas células reticulares (*pontas de seta*), que têm **núcleos de cromatina frouxa**. Algumas células, como os fibroblastos, podem apresentar núcleos de cromatina densa ou frouxa, conforme seu estado funcional. (HE. Grande aumento.)

A3.3 Mitose. Alguns tipos de células exibem altas taxas de proliferação. É o caso das células das criptas intestinais mostradas na figura. **A.** Observe pequenos filamentos no interior de um dos núcleos (*ponta de seta*). São cromossomos de um núcleo em prófase. A *seta* aponta uma anáfase. **B.** Metáfase (*ponta de seta*). **C.** As *setas* apontam células em estágio de anáfase. **D.** A *seta* aponta célula em estágio final de telófase. (HE. Grande aumento.)

A4.1 O **epitélio simples pavimentoso** é constituído de uma camada de células achatadas reconhecíveis quase sempre por seus núcleos achatados (*pontas de seta*) e às vezes por seu delgado citoplasma (*setas*). **A.** Revestimento externo da superfície do pulmão, também denominado mesotélio. **B.** Revestimento interno de um vaso sanguíneo, também denominado endotélio. (HE. Médio aumento.)

A4.2 Epitélio simples cúbico do plexo corioide, local de produção do líquido cefalorraquidiano. É formado por uma camada de células cuboides com núcleos esféricos. (HE. Grande aumento.)

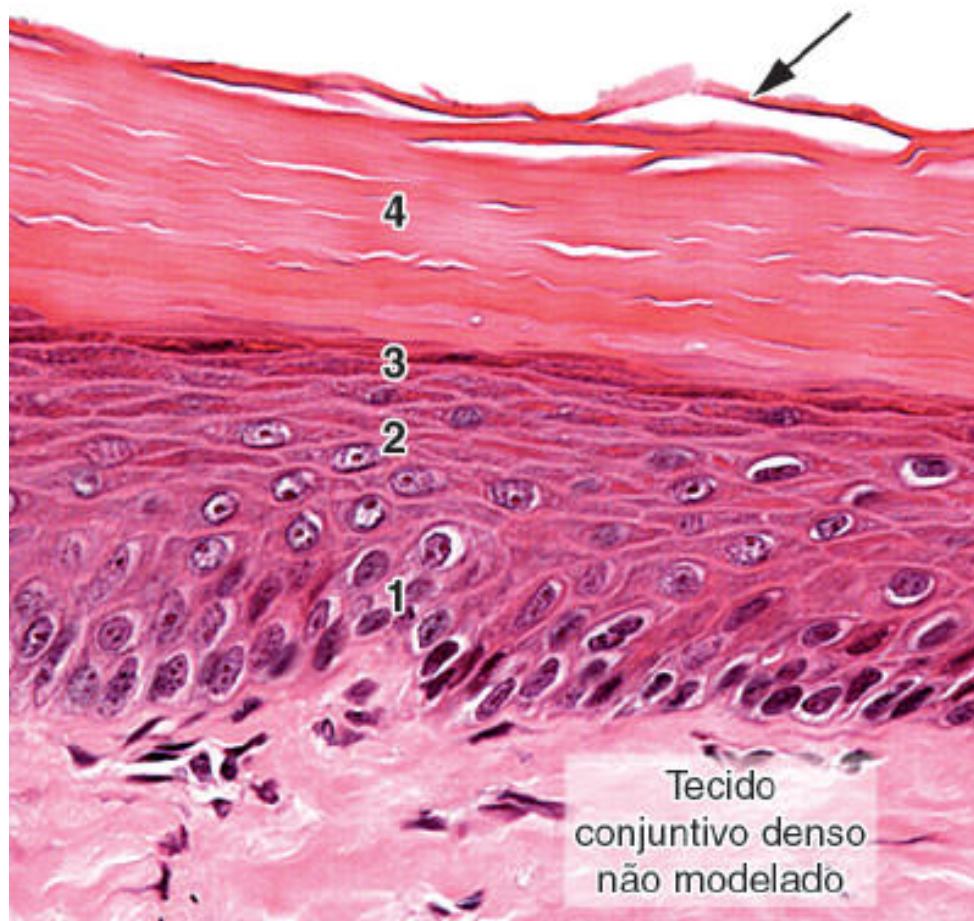
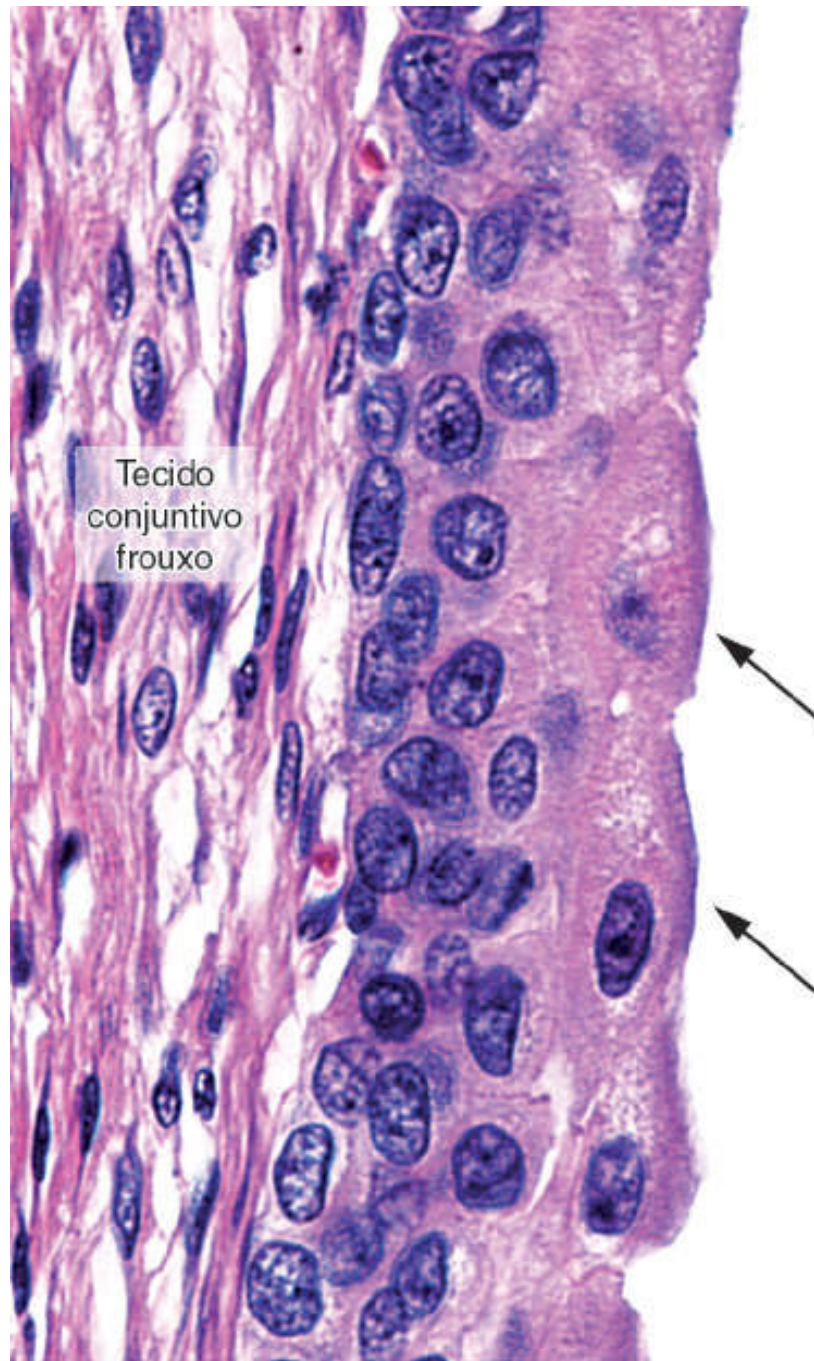
-->

A4.3 Epitélio simples colunar, também denominado prismático ou cilíndrico, formado por uma única camada de células colunares com núcleos elípticos. (HE. Grande aumento.)

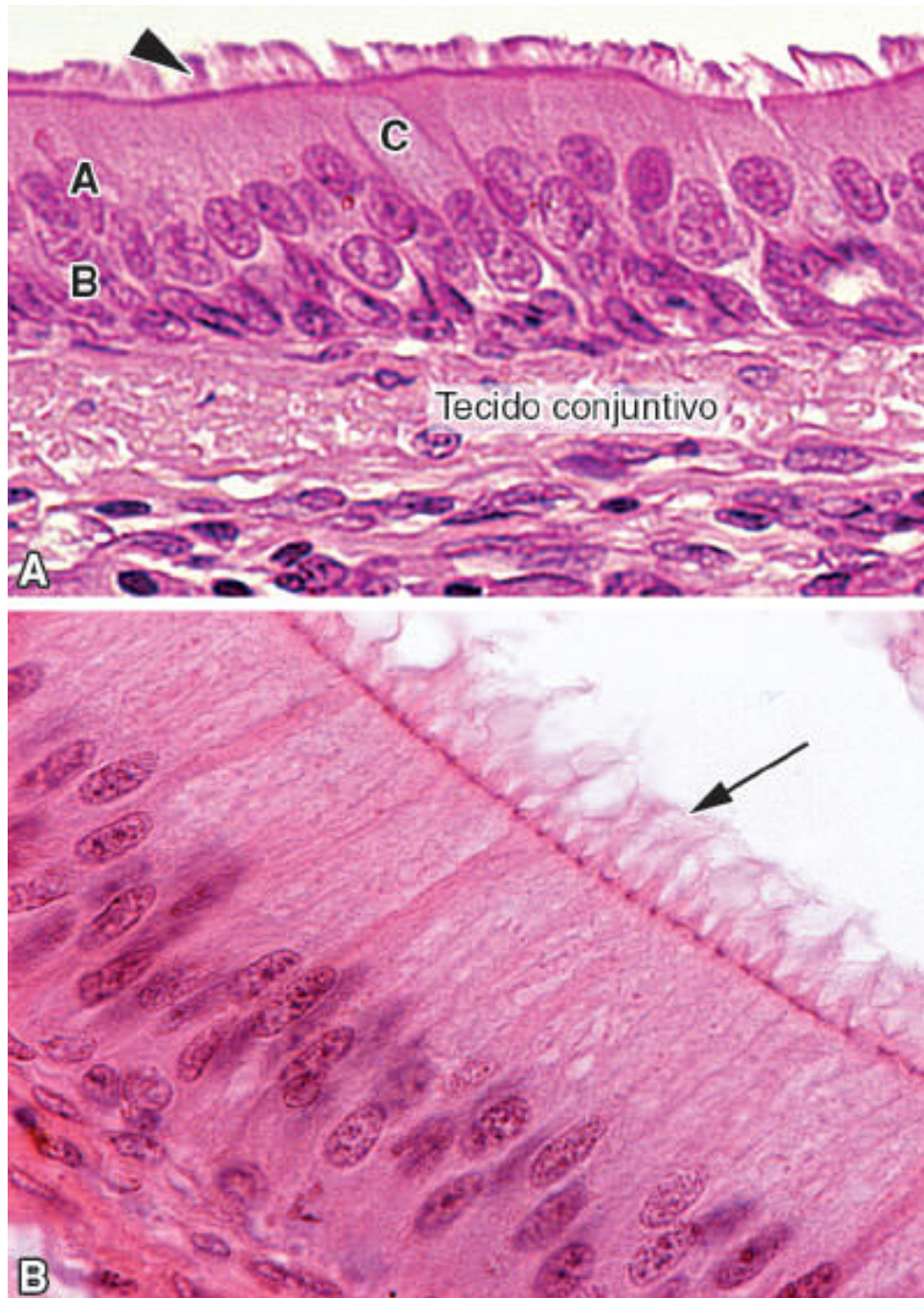
-->

A4.4 Epitélio estratificado cúbico/colunar, que reveste o ducto excretor de uma glândula salivar. Em vários locais desse epitélio é possível observar duas camadas distintas de núcleos e, portanto, de células (*setas*). (HE. Médio aumento.)

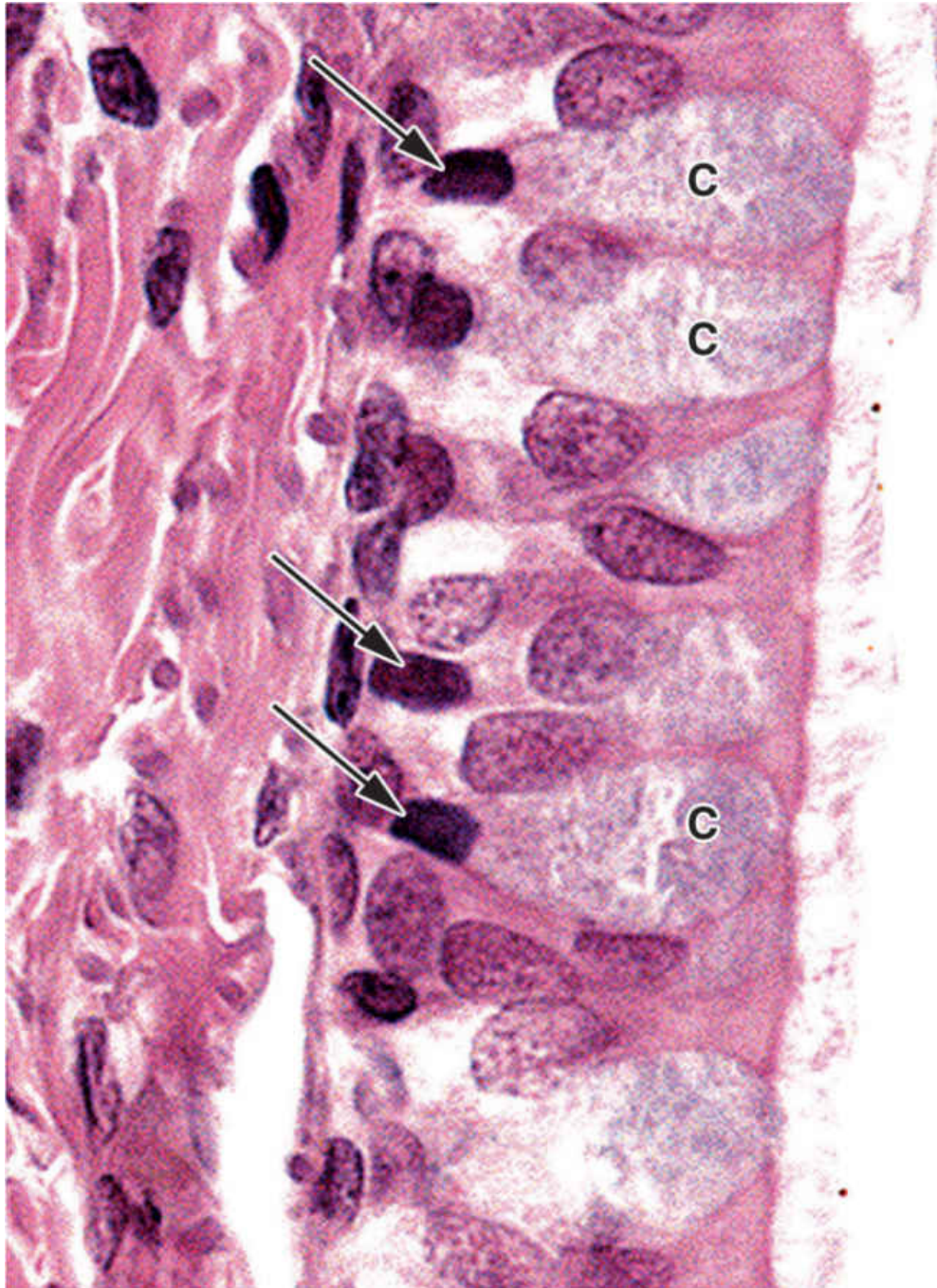
-->

A4.5 Epitélio estratificado pavimentoso não cornificado. É formado por várias camadas de células em que as mais superficiais são pavimentosas, isto é, achatadas como ladrilhos. Acompanhe a forma das células para observar como ela se modifica ao longo das diversas alturas do epitélio. Na região 1, mais basal e próxima do tecido conjuntivo, as células são arredondadas, tornando-se um

pouco alongadas na região 2 e completamente achatadas na região 3. (HE. Médio aumento.)

A4.6 Epitélio estratificado pavimentoso cornificado. Compare esta figura com a anterior. Além das modificações celulares já descritas, há mais uma camada constituída de células mortas cujo citoplasma está repleto de queratina. Grupos dessas células descamam da superfície do epitélio (*seta*). (HE. Médio aumento.)

A4.7 Epitélio de transição. É constituído por várias camadas de células; porém, ao contrário do epitélio estratificado pavimentoso, não há modificação gradual da forma das células nas diversas alturas do epitélio. Quando o lúmen dos órgãos revestidos por esse epitélio (p. ex., bexiga, ureteres) está vazio, as células mais superficiais têm sua superfície em forma de abóbada (*setas*). (HE. Médio aumento.)

-->

A4.8 Epitélio pseudoestratificado. É formado por uma camada de células, mas algumas dessas células são baixas (B) e outras são altas (A), não formando camadas distintas (compare com a Figura A4.4). **A.** O epitélio que reveste a maior parte das vias respiratórias também é denominado epitélio respiratório. Suas células têm cílios de comprimento regular em sua superfície (*ponta de seta*)

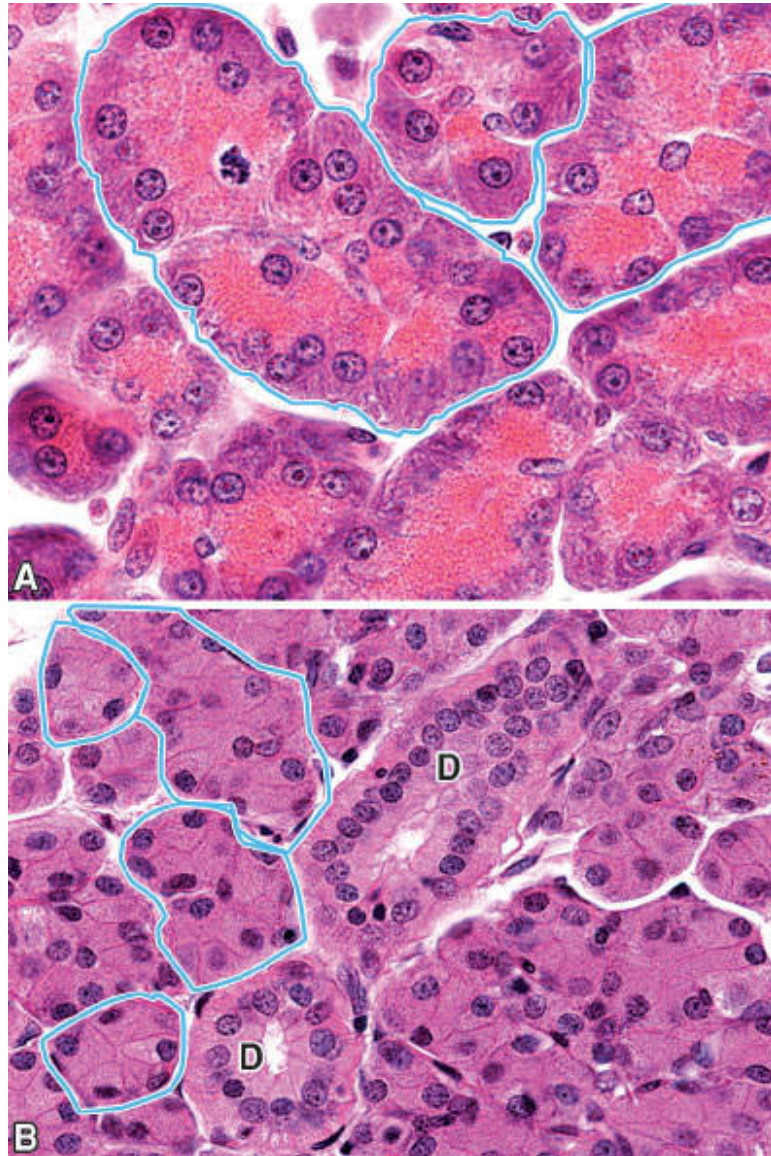
e células secretoras caliciformes (C). **B.** As células do epitélio que reveste o ducto do epidídimo contêm na sua superfície estereocílios (*seta*) e prolongamentos imóveis de comprimento variável e, às vezes, ramificados. (HE. Médio aumento.)

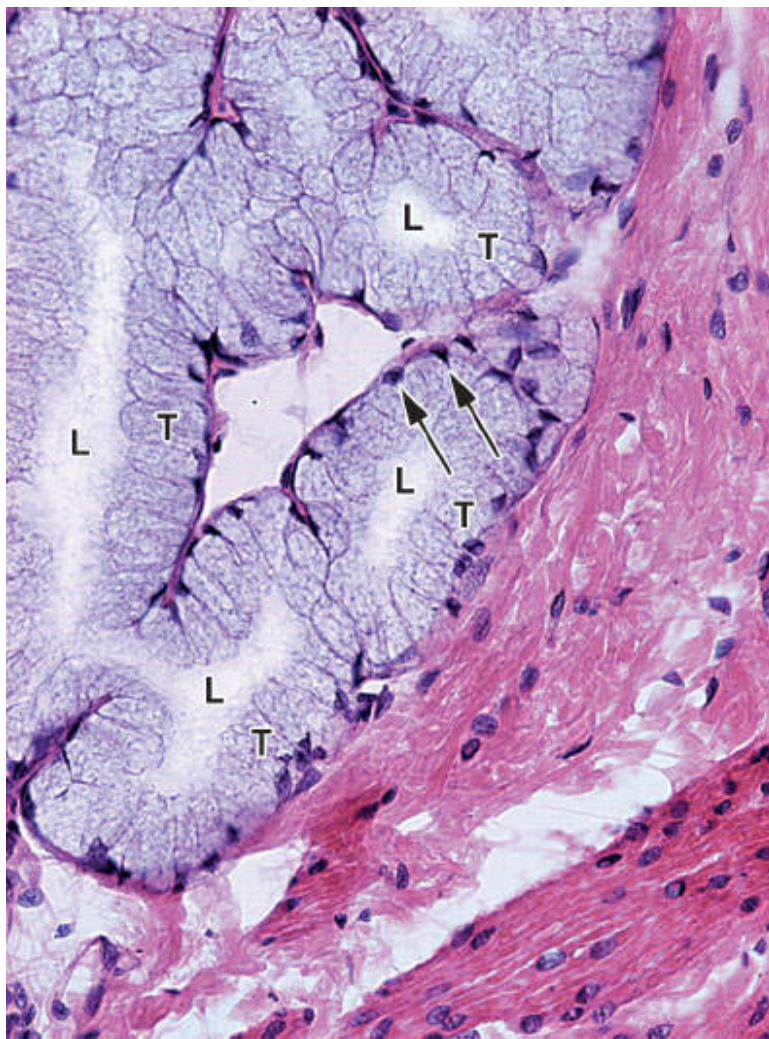
-->

A4.9 As **células caliciformes** são consideradas glândulas unicelulares. Estão geralmente inseridas entre células epiteliais de revestimento em epitélios simples colunares ou pseudoestratificados. Sua secreção acumula-se na porção apical da célula, a qual tem forma elíptica como um cálice (C), e seus núcleos (*setas*) seriam a base do cálice (ver também a Figura A1.3). (HE. Médio aumento.)

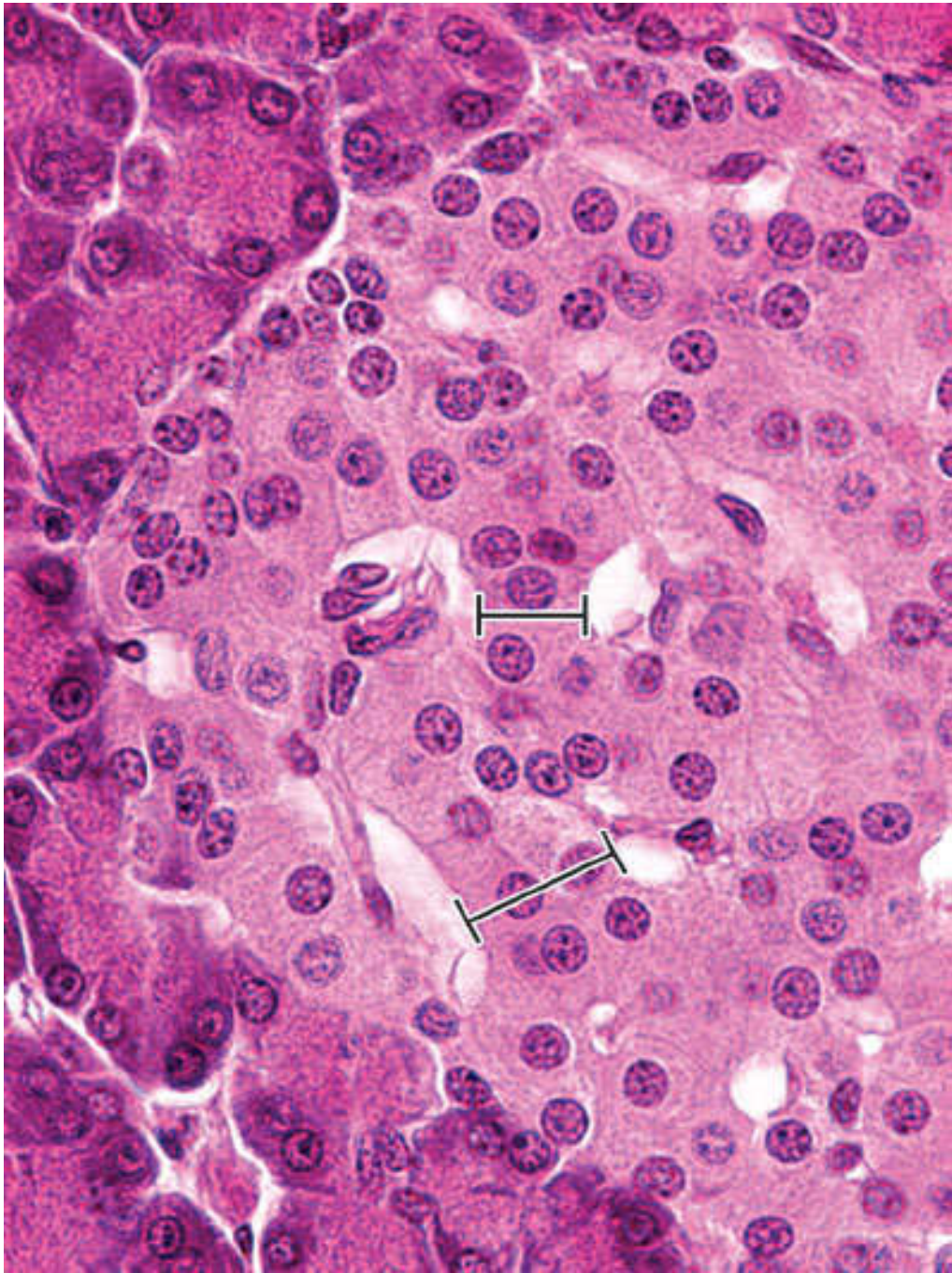
-->

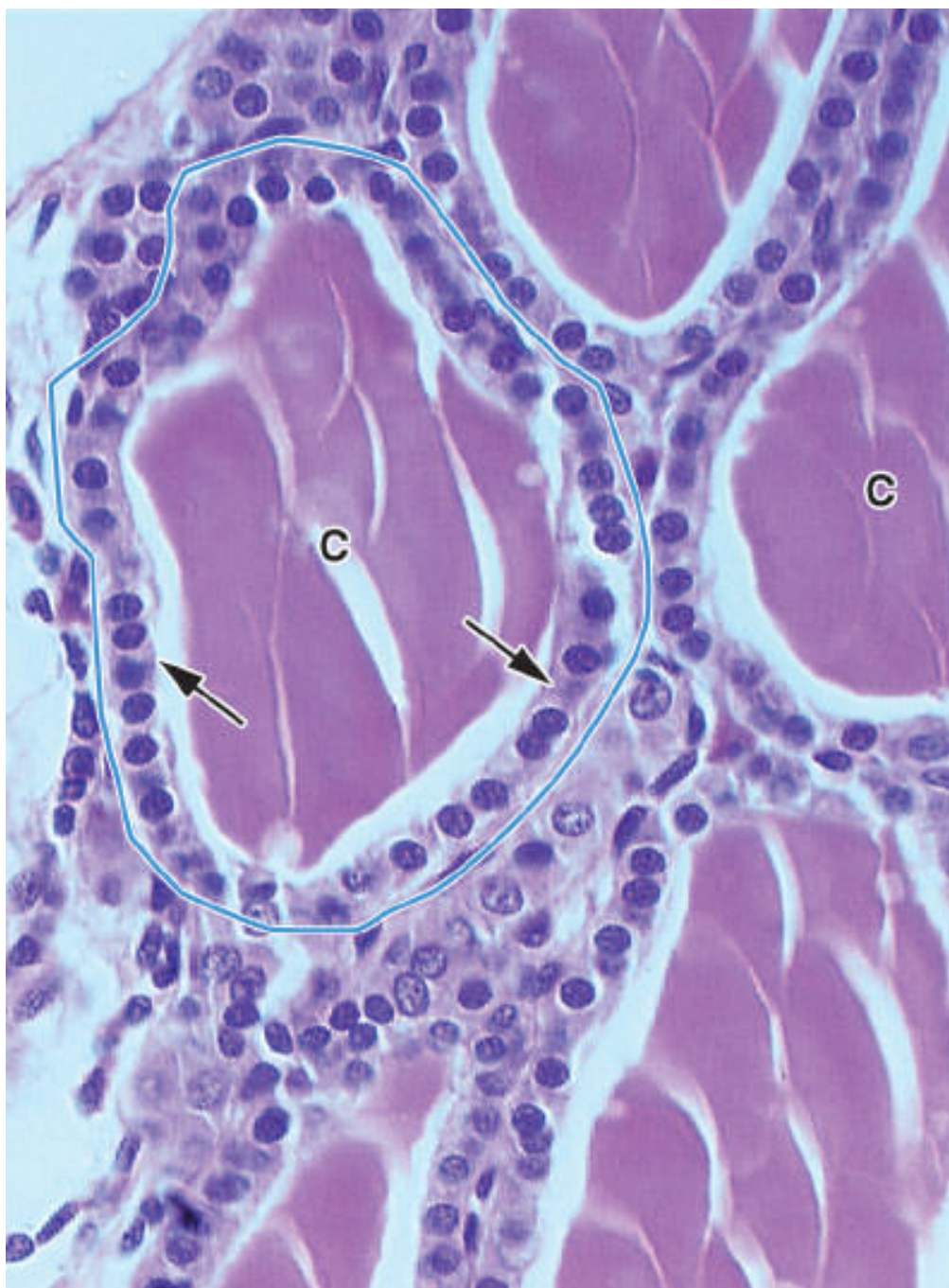
A4.10 A mucosa do intestino delgado emite longos prolongamentos revestidos por epitélio simples colunar, denominados vilosidades intestinais (ressaltadas por círculos). Na mucosa existem muitas glândulas tubulares simples (*setas*) revestidas por um epitélio muito semelhante ao das vilosidades. Repare como

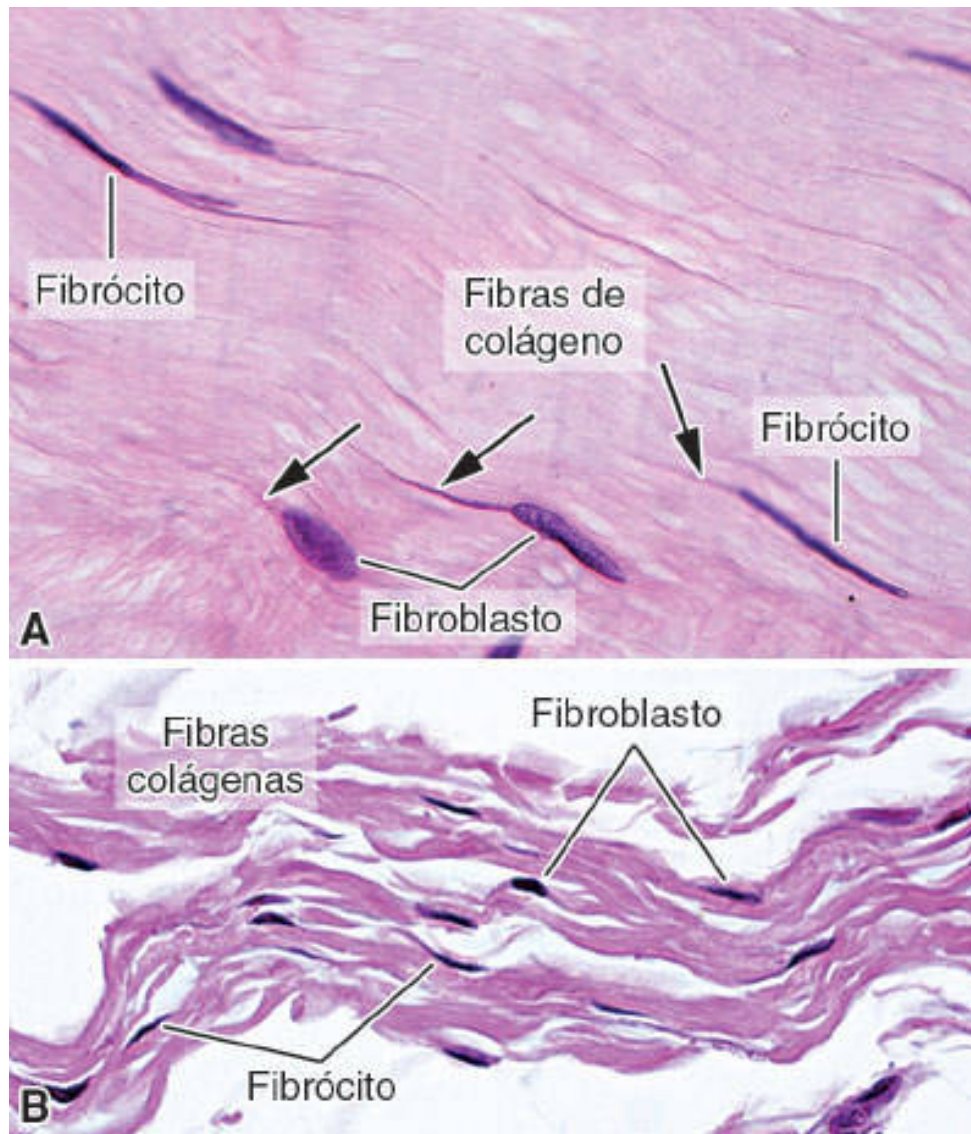
essas glândulas se abrem nos espaços entre as vilosidades. (HE. Pequeno aumento.)

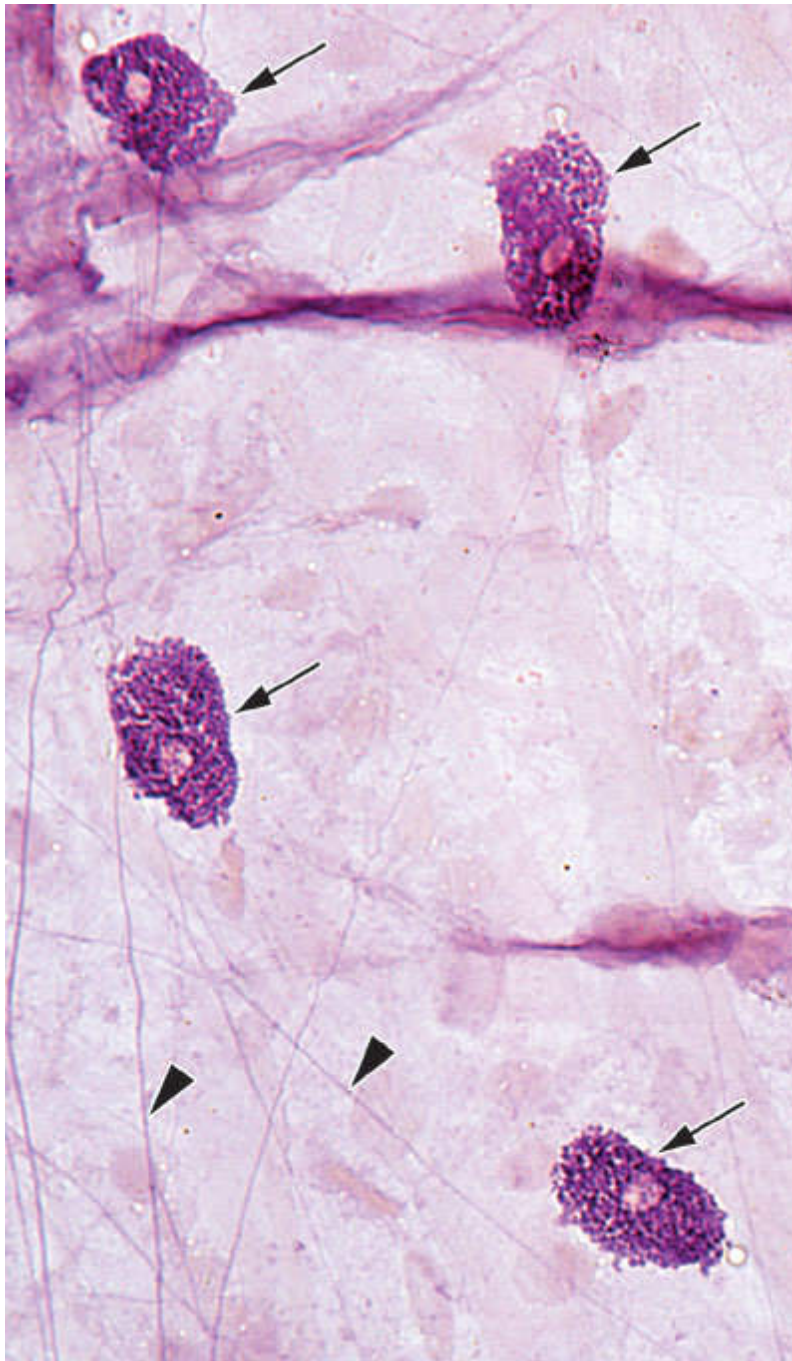
-->

A4.11 Os **ácinos serosos** são pequenas unidades secretoras exócrinas de forma arredondada ou ovalada, que secretam principalmente proteínas e glicoproteínas. Suas células geralmente são poliédricas e polarizadas em torno

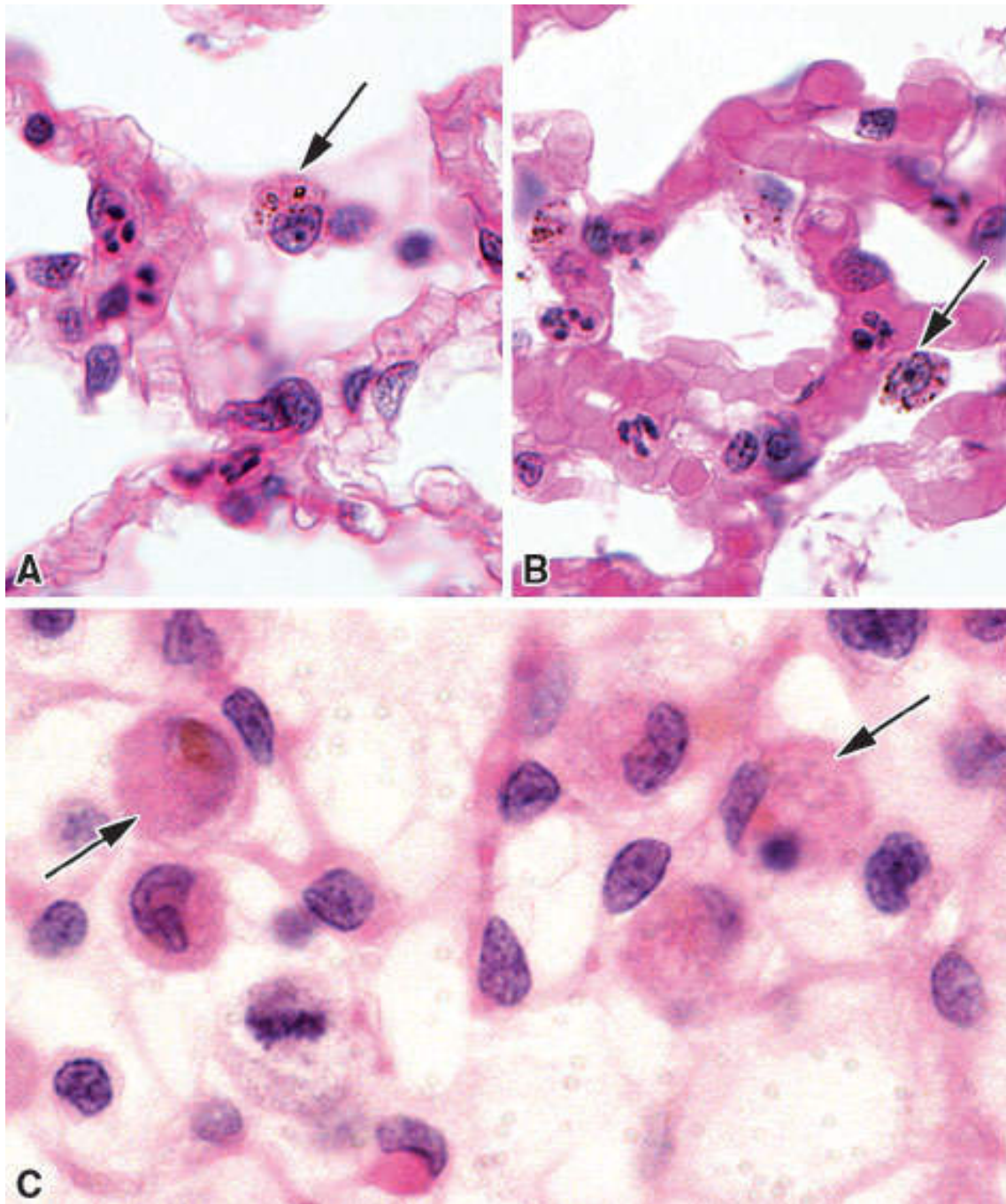
do pequeno lúmen central do ácino (ver também a Figura A2.3). O citoplasma costuma ser acidófilo e pode ter ergastoplasma evidente. **A.** Ácinos serosos pancreáticos, alguns dos quais estão ressaltados. **B.** Ácinos serosos de glândula parótida. Os ácinos são um pouco mais difíceis de ser distinguidos; alguns estão ressaltados. Dois ductos excretores (D) podem ser vistos, um em corte transversal (*na parte inferior da figura*) e outro em corte oblíquo. São constituídos por um epitélio simples colunar. (HE. Médio aumento.)

A4.12 Os túbulos mucosos (T) são unidades secretoras em forma de tubos cuja secreção é constituída principalmente de mucina. Sua forma é irregular, e eles apresentam lúmen amplo (L). As células dos túbulos têm citoplasma levemente

basófilo, azulado, e núcleos achatados situados na base das células. As características dos núcleos e da coloração do citoplasma auxiliam bastante na diferenciação entre ácinos serosos e túbulos mucosos. (HE. Médio aumento.)

A4.13 A maioria das glândulas endócrinas do organismo é constituída por cordões de células. São chamadas glândulas endócrinas cordonais. A imagem, de uma ilhota de Langerhans do pâncreas, mostra cordões celulares (alguns assinalados) e espaços entre os cordões, que são ocupados por capilares sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

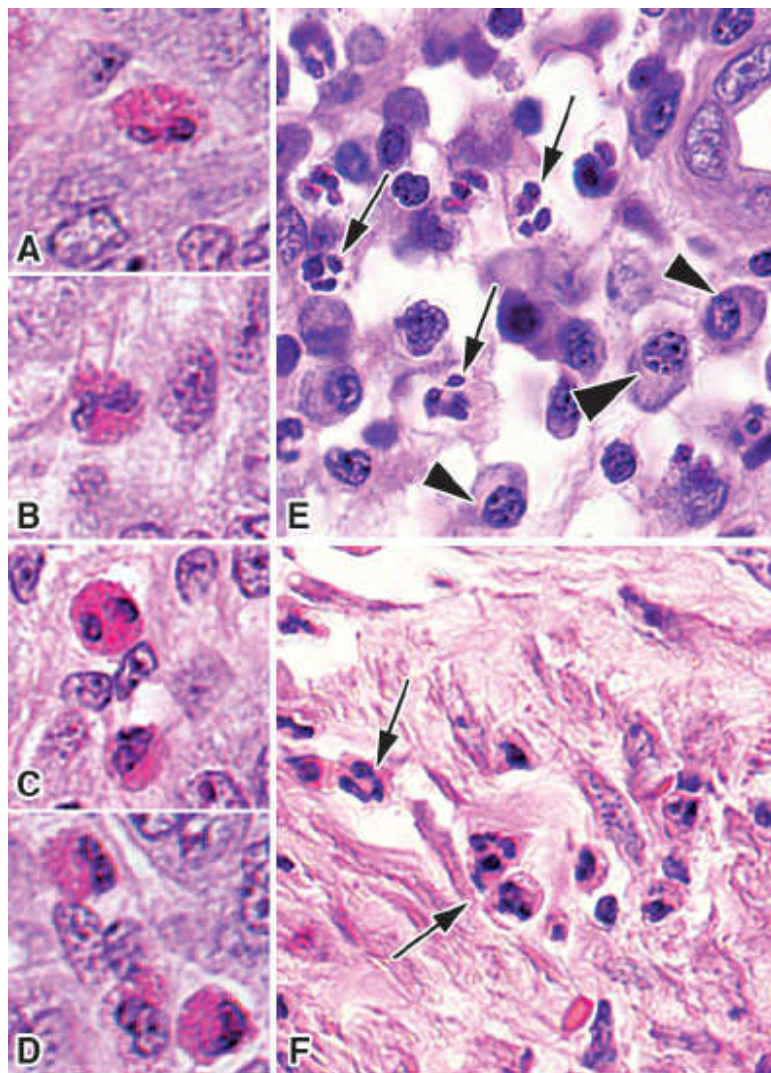
-->

A4.14 A tireoide é uma glândula endócrina do tipo folicular. Suas unidades secretoras são esféricas, formadas por um epitélio simples (*setas*) que circunda uma cavidade na qual se acumula a secreção sob a forma de coloide (C). (HE. Médio aumento.)

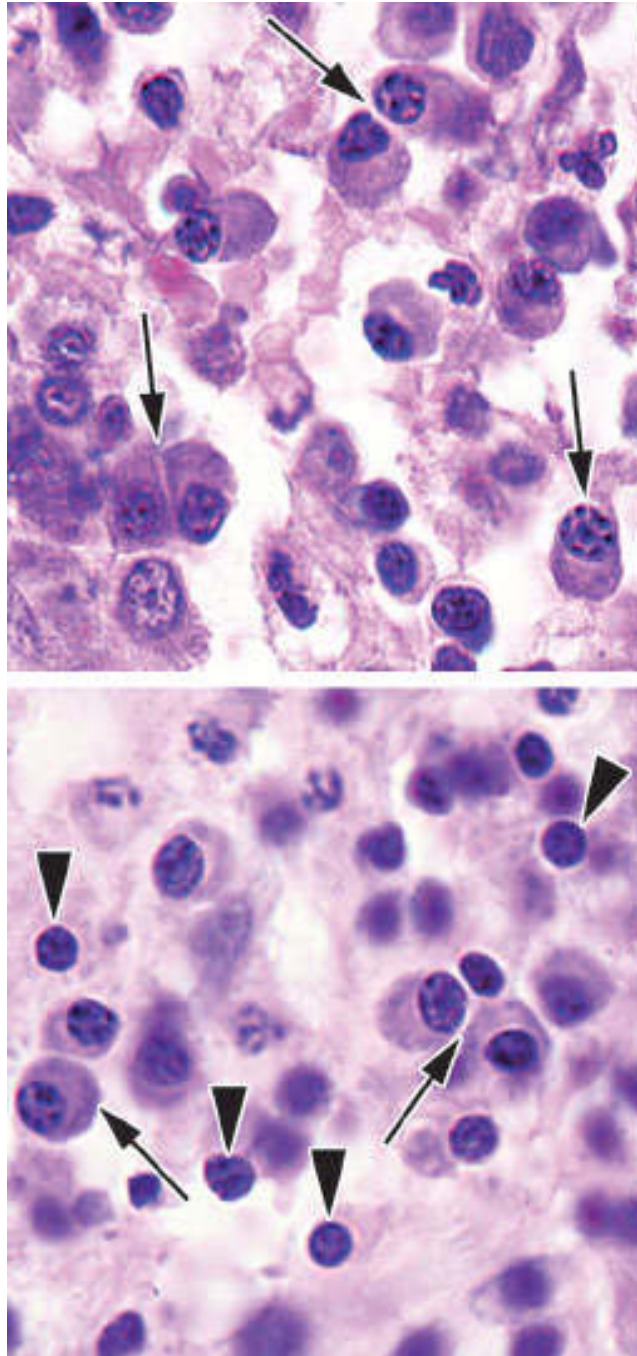
-->

A5.1 Os **fibroblastos** e **fibrócitos** são as células mais comuns do tecido conjuntivo. Representam, respectivamente, o estado ativo e o inativo do mesmo tipo celular. Costumam estar muito próximos de fibras colágenas, o que é bem observável nos fibrócitos indicados em **B.** O fibroblasto tem núcleo mais claro e em forma de elipsoide, porém delgado, alongado e muito corado. O citoplasma de ambas as formas é muito delgado e frequentemente se confunde com as fibras colágenas, que se coram pela eosina da mesma maneira que o citoplasma. Em fibroblastos muito ativos, como o situado *à direita* em **A**, o citoplasma contém muito ácido ribonucleico (RNA) e se cora pela hematoxilina. **A. Tendão**: um tipo

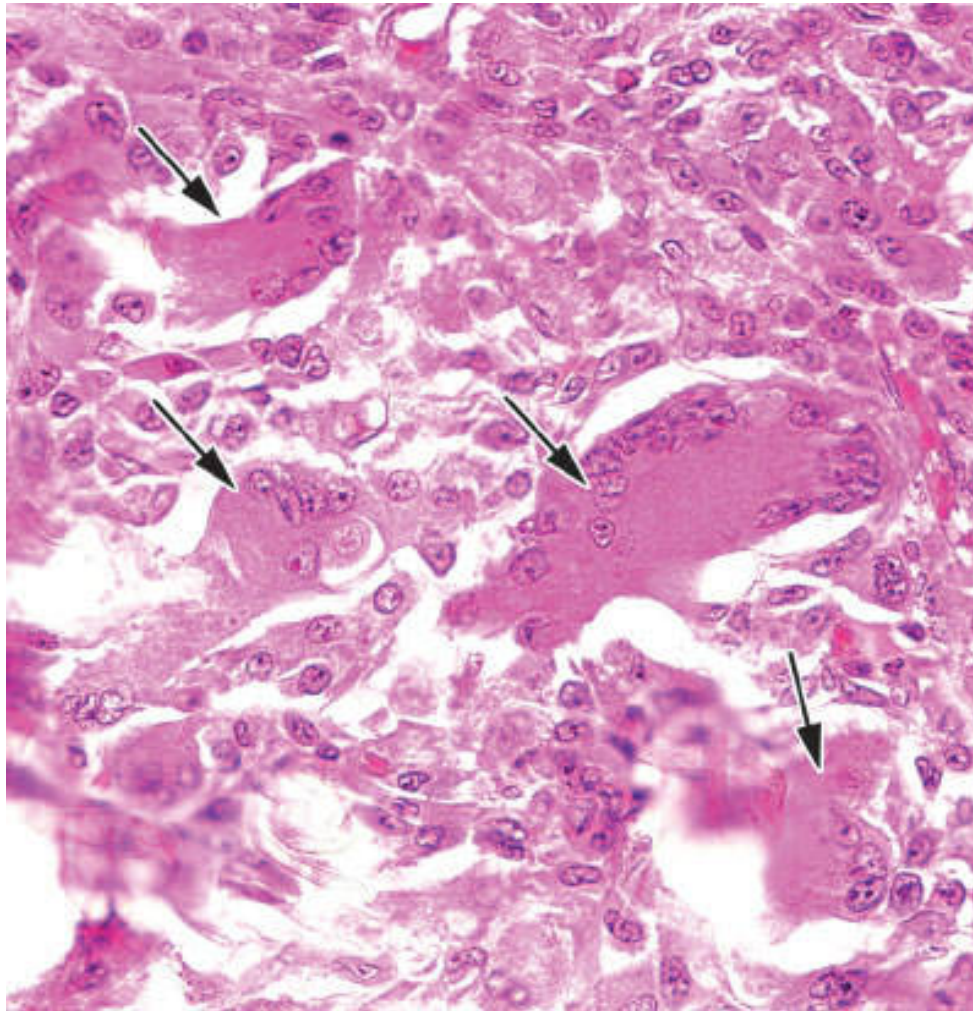
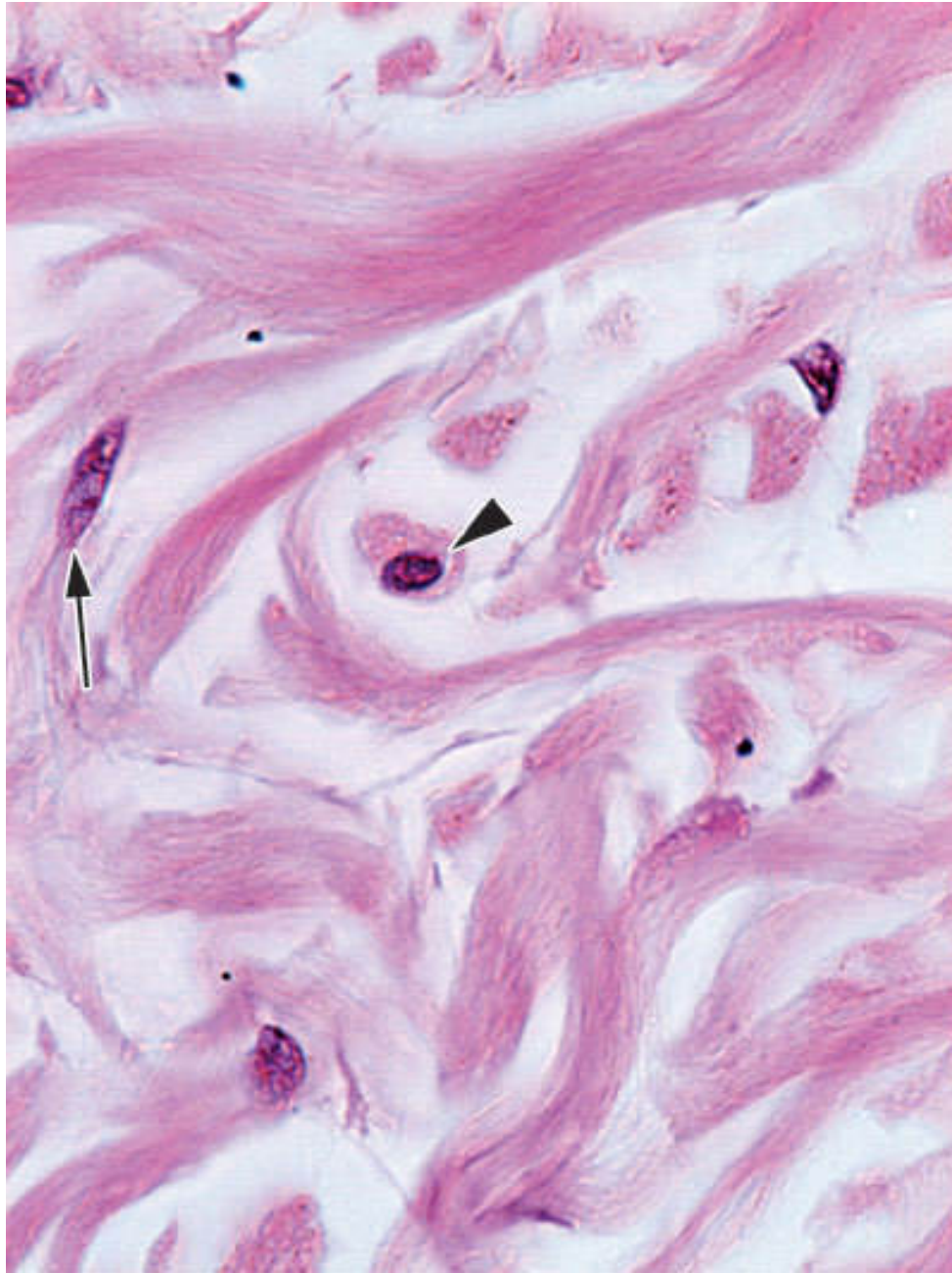
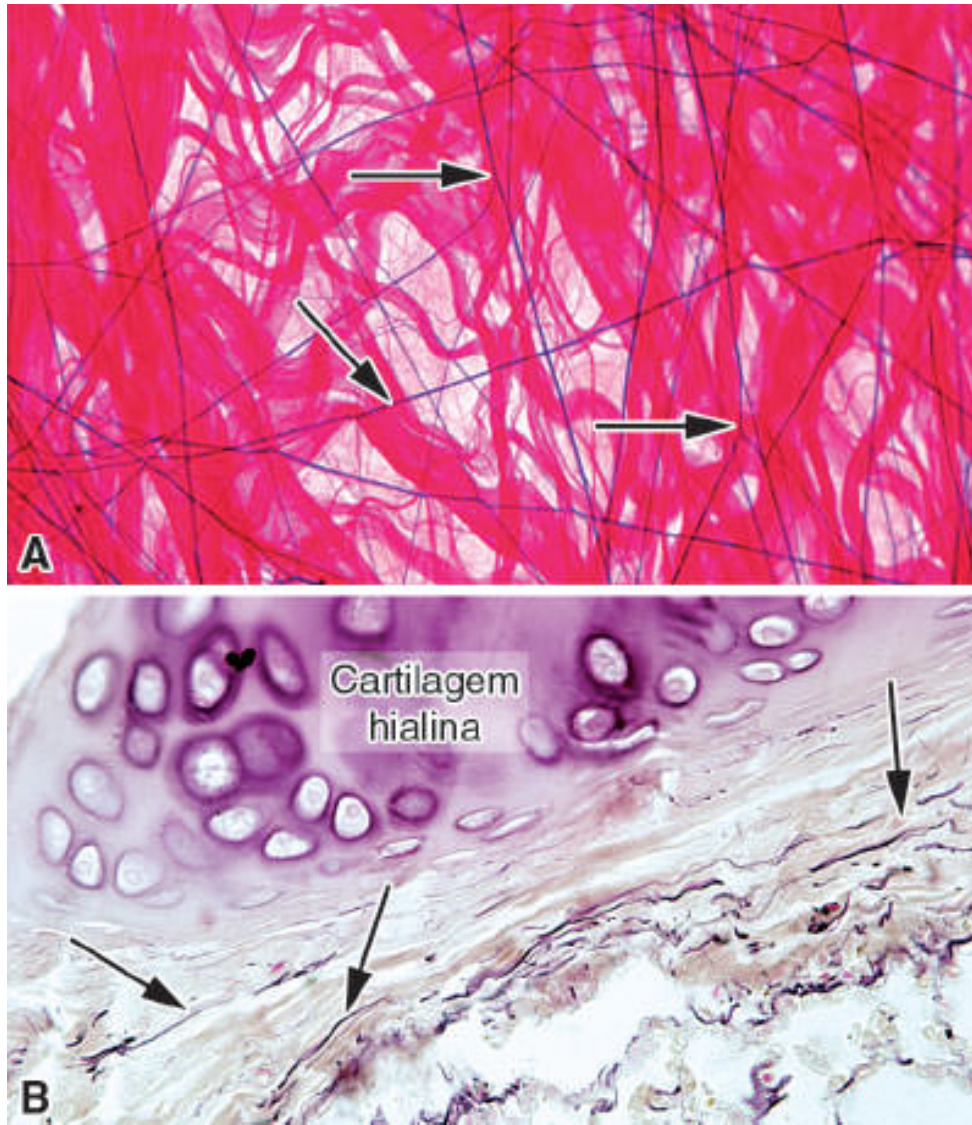
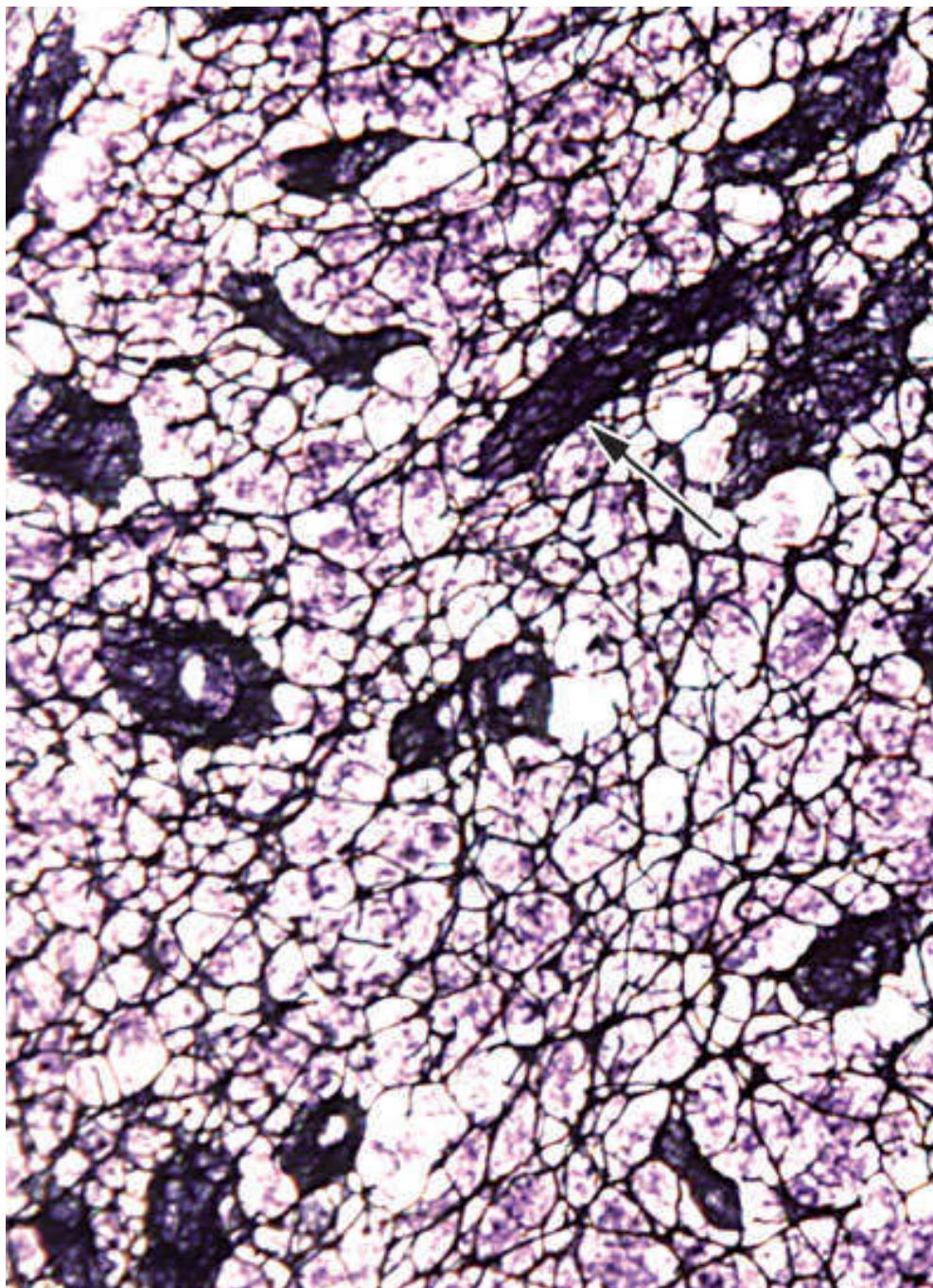
de tecido conjuntivo denso modelado, em que as células se situam entre espessas fibras colágenas. **B. Tecido conjuntivo denso não modelado** da submucosa de intestino. Suas fibras colágenas estão mais separadas e possibilitam observar a relação entre as células e as fibras. (HE. **A.** Grande aumento. **B.** Médio aumento.)

A5.2 Os **mastócitos** (*setas*) são células achatadas e de forma elíptica, cujo citoplasma contém grande quantidade de grãos de secreção que podem encobrir o núcleo. Necessitam de colorações especiais para serem adequadamente reconhecidos. Esta imagem é de um **mesentério**, no qual se observam também delgadas fibras elásticas (*pontas de seta*). (Weigert. Grande aumento.)

-->

A5.3 Macrófagos (*setas*) existem em praticamente todo o tecido conjuntivo, concentrando-se em alguns órgãos em que a atividade fagocitária é mais relevante. São células grandes, arredondadas e de citoplasma acidófilo, as quais, quando exercem atividade de fagocitose, são distinguidas facilmente. As imagens **A** e **B** mostram **macrófagos no pulmão**. Seu citoplasma contém

pequenas partículas fagocitadas, originadas do ar aspirado. Em **C** há **macrófagos de um linfonodo**. No macrófago apontado *à direita* o citoplasma tem aspecto espumoso, provavelmente devido à existência de vacúolos de fagocitose, além de uma pequena partícula fagocitada. (HE. **A** e **B**. Médio aumento. **C.** Grande aumento.)

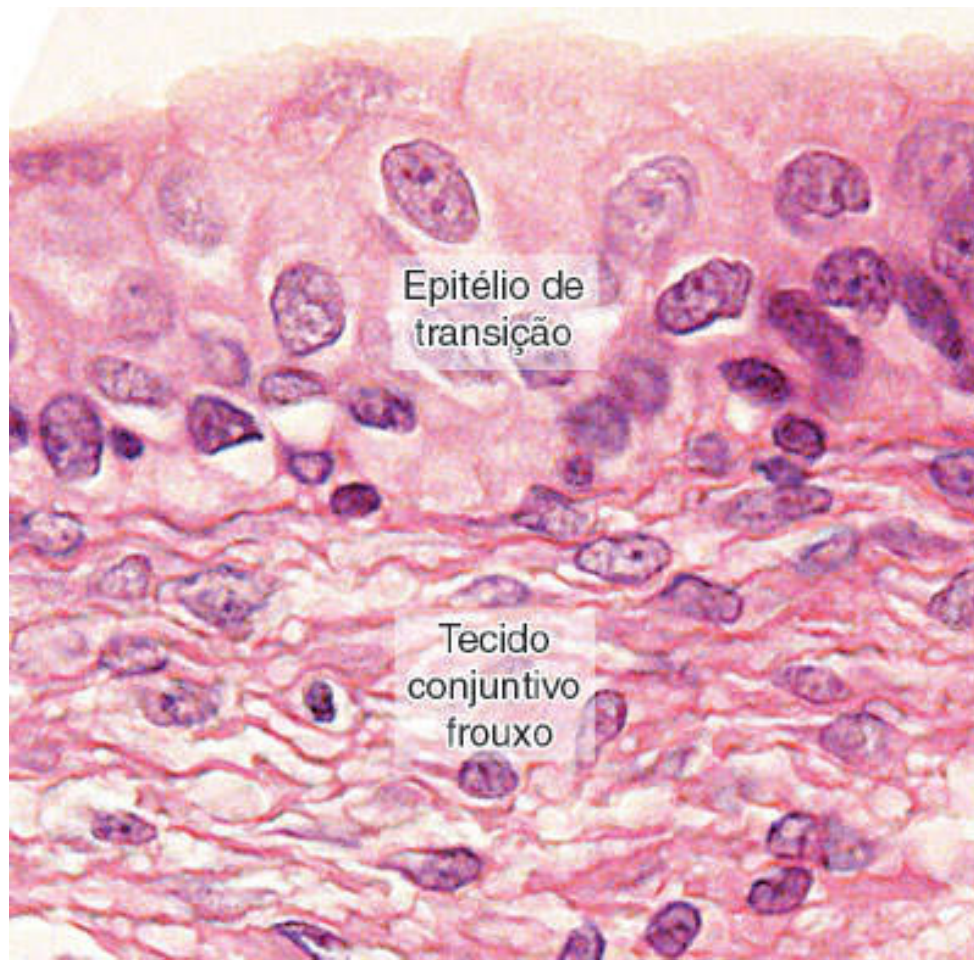
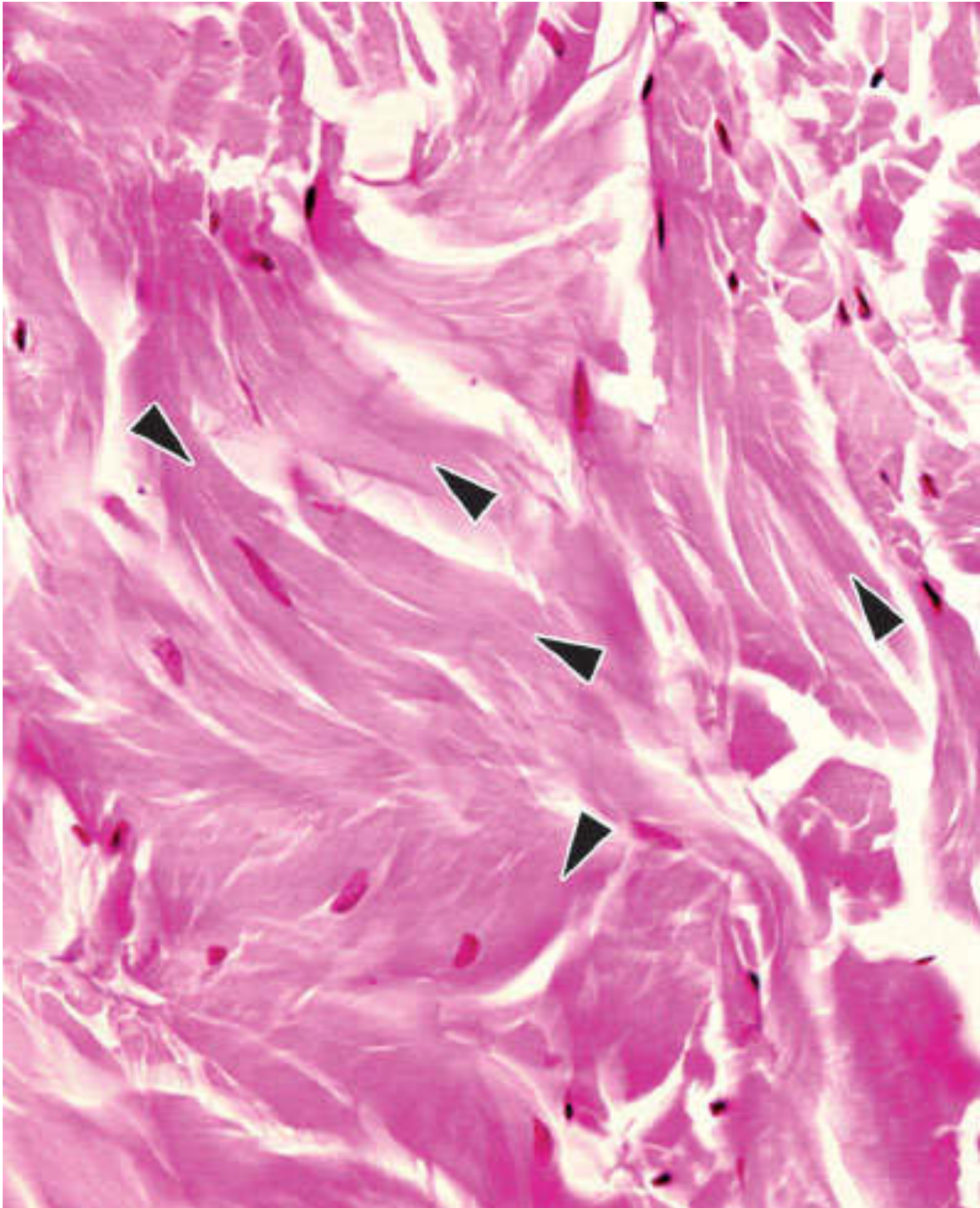
-->

A5.4 No tecido conjuntivo, além das células permanentes, existe uma grande população de **células transitórias**. Nas imagens **A**, **B**, **C** e **D** há **eosinófilos**,

caracterizados por terem núcleo geralmente bilobulado e citoplasma preenchido por grânulos grandes corados por eosina (acidófilos ou eosinófilos). **E** e **F** mostram: **neutrófilos** (*setas*), caracterizados por seu tamanho pequeno e núcleo formado por vários lóbulos; **plasmócitos** (*pontas de seta*), cujo citoplasma é azulado (basófilo), com uma região mais clara junto ao núcleo (região do complexo de Golgi) e núcleos com grãos de cromatina muito evidentes. A *ponta de seta maior* indica um plasmócito com núcleo em imagem de **roda de carroça**, frequentemente vista nesse tipo de célula. (HE. **A**, **B**, **C** e **D.** Grande aumento. **E** e **F.** Médio aumento.)

A5.5 Células transitórias do tecido conjuntivo: **plasmócitos** (*setas*) e **linfócitos** (*pontas de seta*). Os linfócitos são células pequenas, com escasso citoplasma, e seu núcleo é esférico, de cromatina densa. (HE. Grande aumento.)

-->

A5.6 As **células gigantes de corpo estranho** se formam pela fusão de macrófagos. São de grandes dimensões, têm muitos núcleos e citoplasma acidófilo (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A5.7 As **fibras colágenas** são as mais frequentes no organismo. Nesta imagem de tecido conjuntivo denso não modelado, aparecem frequentemente onduladas, de diversas espessuras e direções. São acidófilas. A *seta* indica o fibroblasto, e a *ponta de seta*, uma célula com características morfológicas de macrófago. (HE. Médio aumento.)

A5.8 As **fibras elásticas** do tecido conjuntivo (*setas*) são muito delgadas e frequentemente ramificadas; por isso, não podem ser vistas por colorações rotineiras. **A.** Preparado total de **mesentério**. As fibras de cor vermelha, de diversas espessuras e direções são fibras colágenas. **B. Pulmão**, um órgão muito rico em fibras elásticas, as quais o ajudam a retornar ao seu volume inicial durante a expiração. (**A.** Picrosirius-Weigert. Médio aumento. **B.** Weigert. Médio aumento.)

A5.9 As **fibras reticulares** são vistas como delicadas redes e arcabouços que servem para sustentar células livres em vários órgãos. Não são observadas por coloração por hematoxilina e eosina. As estruturas maiores (uma delas apontada por *seta*) são fibras colágenas que sofreram precipitação metálica durante a preparação do tecido. (Impregnação metálica. Pequeno aumento.)

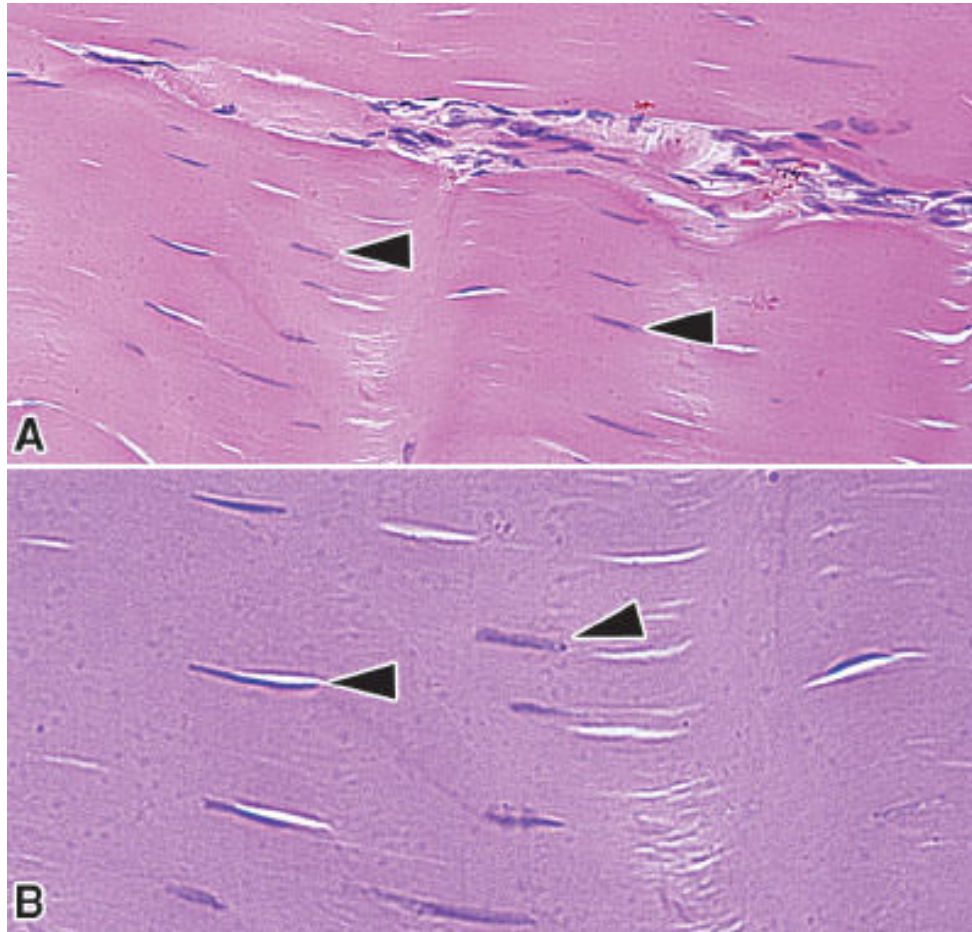
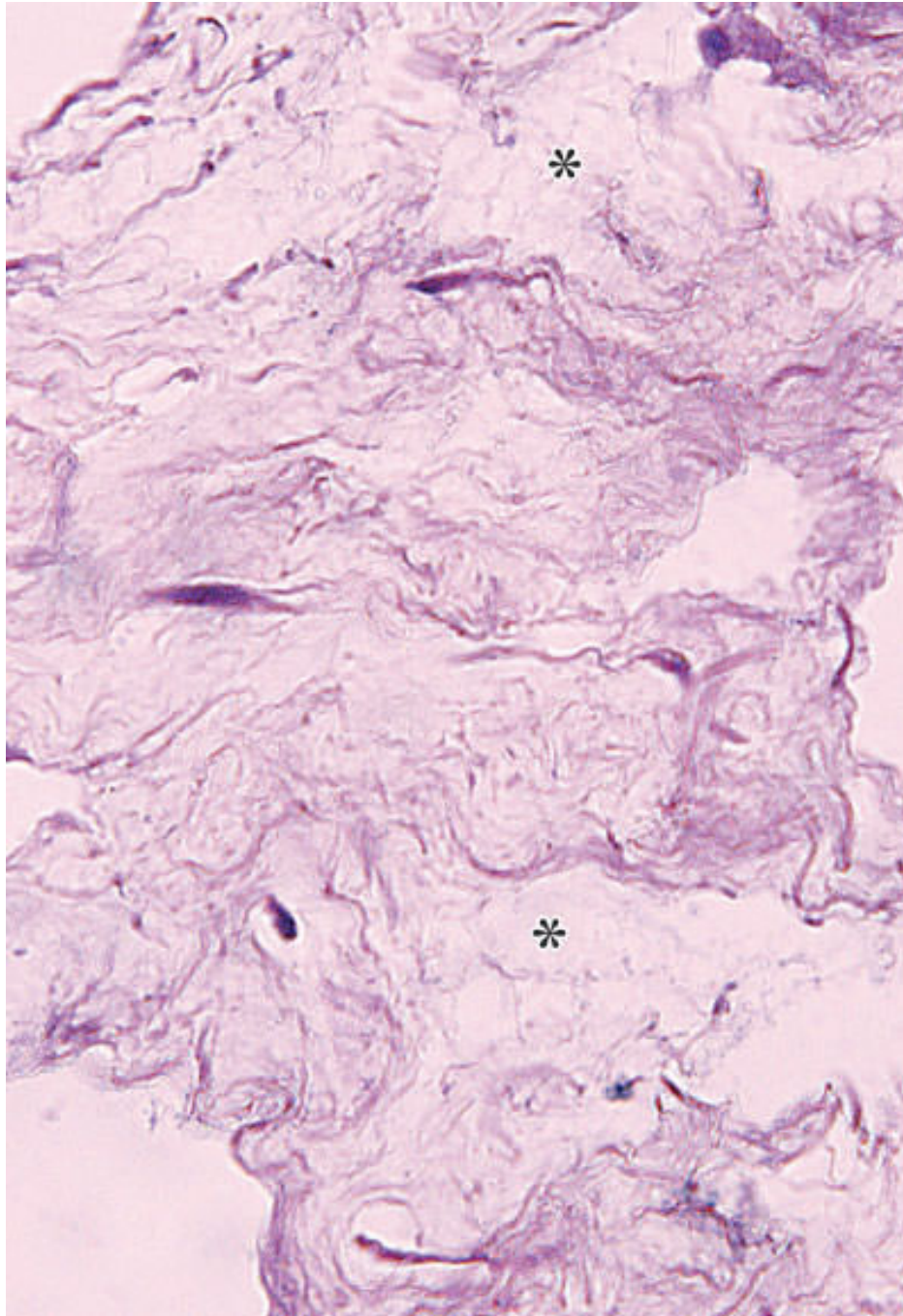
-->

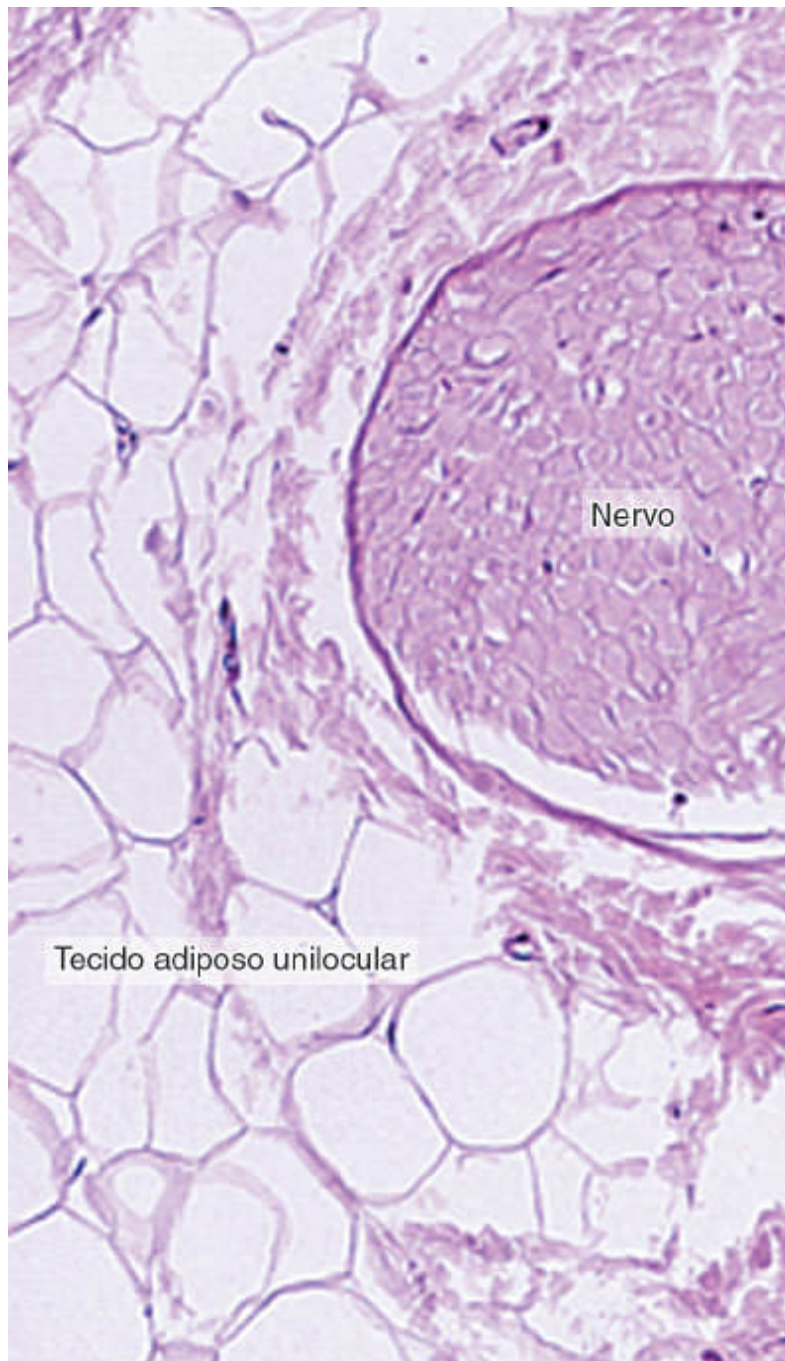
A5.10 O **tecido conjuntivo frouxo** subjacente ao epitélio simples colunar de intestino delgado é constituído por uma grande quantidade de células e poucas fibras do tecido conjuntivo. (HE. Médio aumento.)

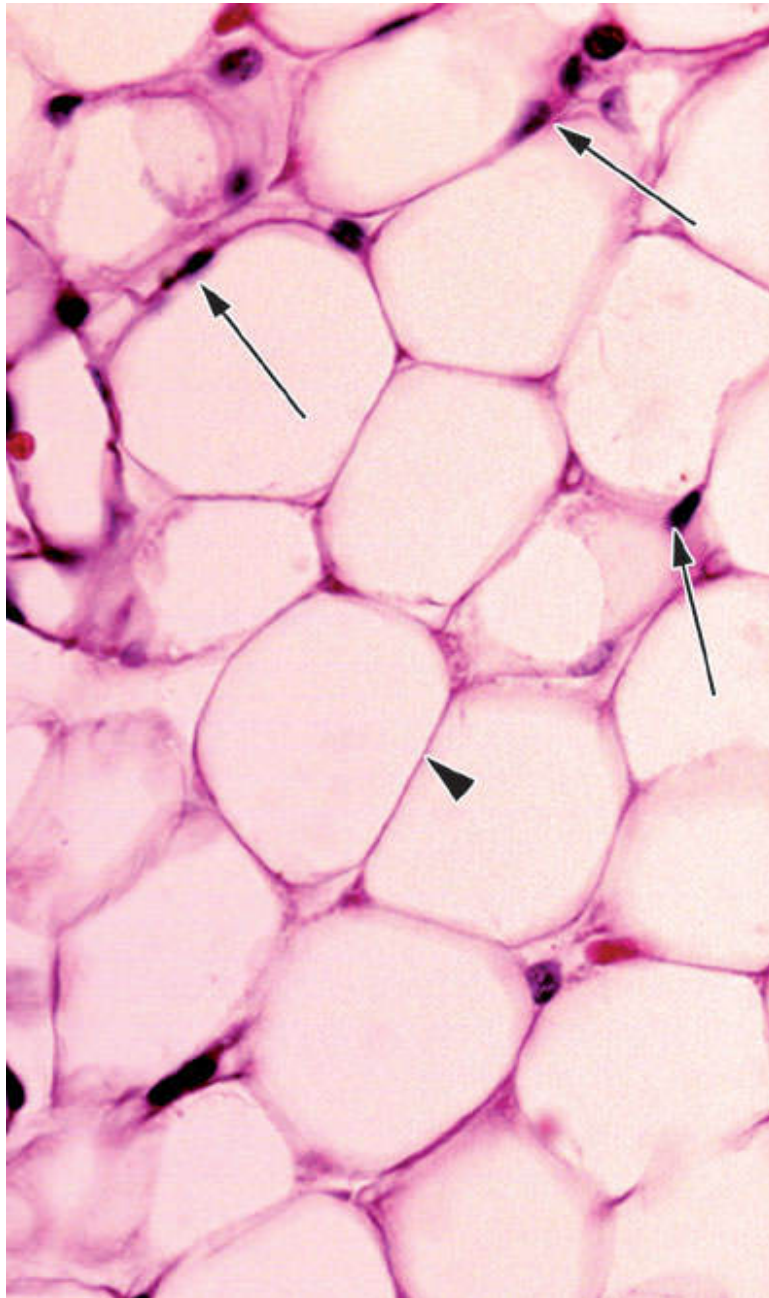
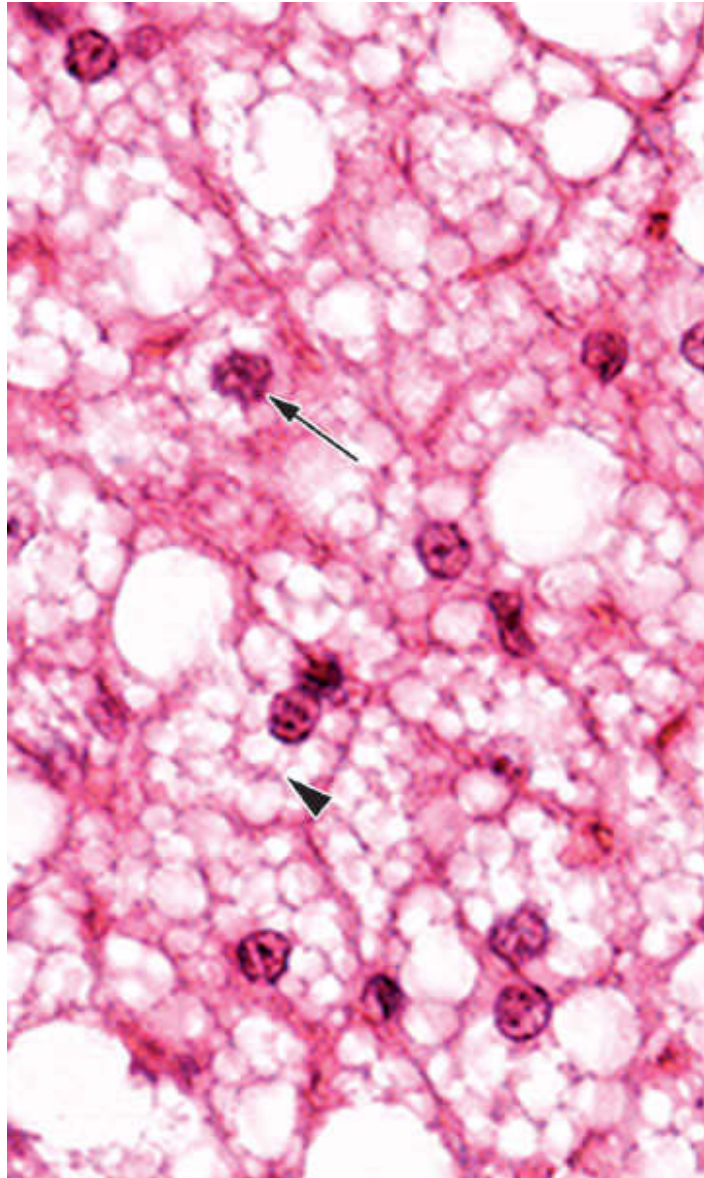
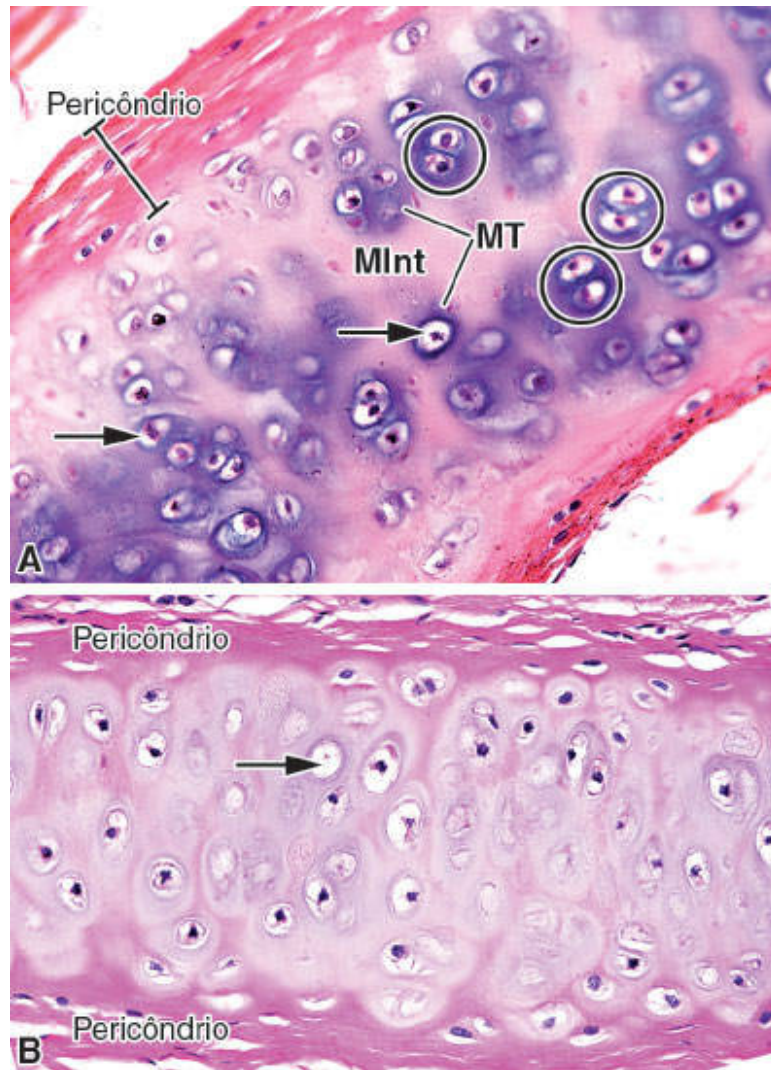
-->

A5.11 Tecido conjuntivo frouxo subjacente a epitélio de transição. (HE. Grande aumento.)

A5.12 Tecido conjuntivo denso não modelado. Este tipo de tecido conjuntivo propriamente dito é formado por grande quantidade de fibras colágenas dispostas em diferentes direções (*pontas de seta*) e por poucas células. (HE. Pequeno aumento.)

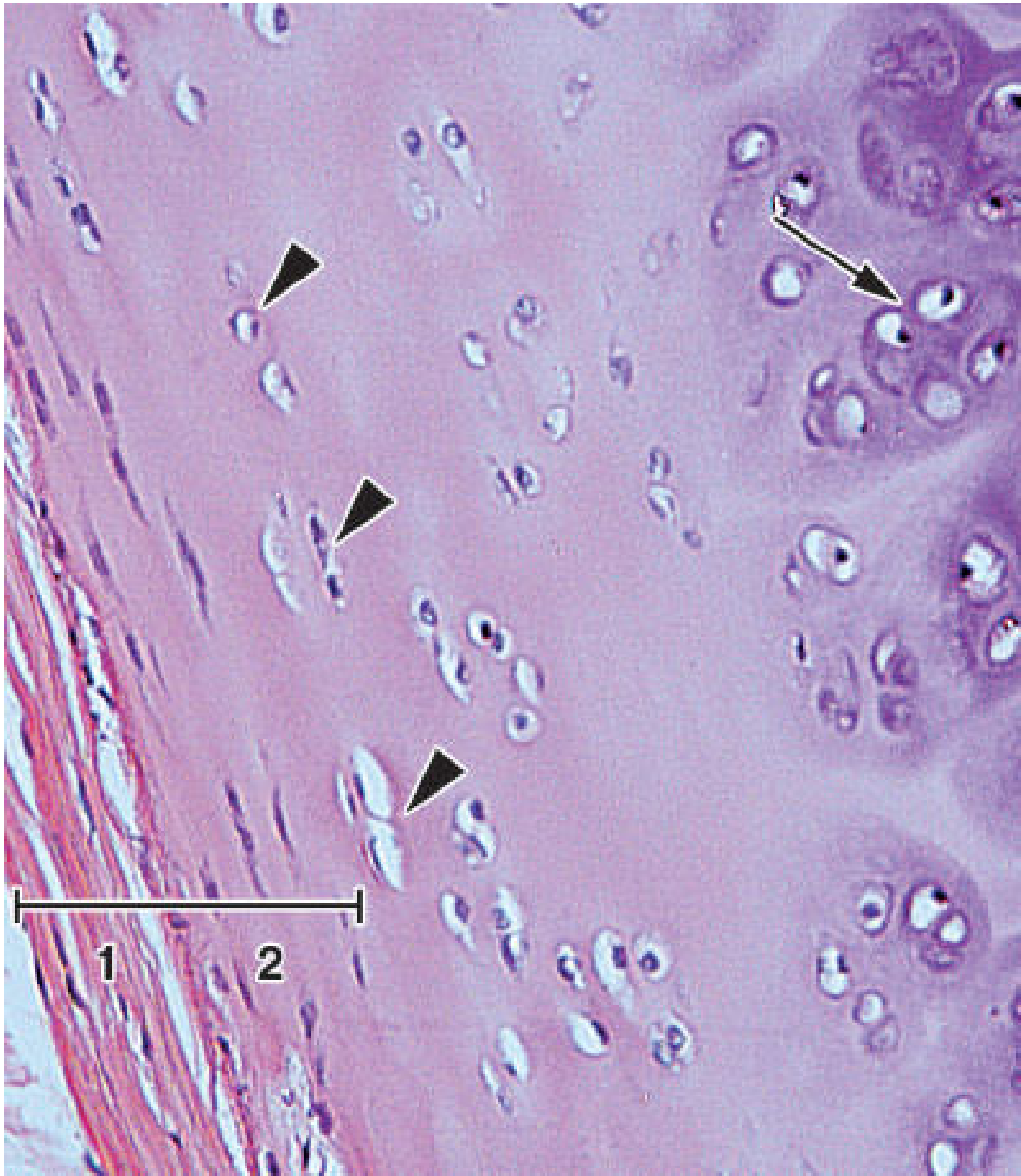
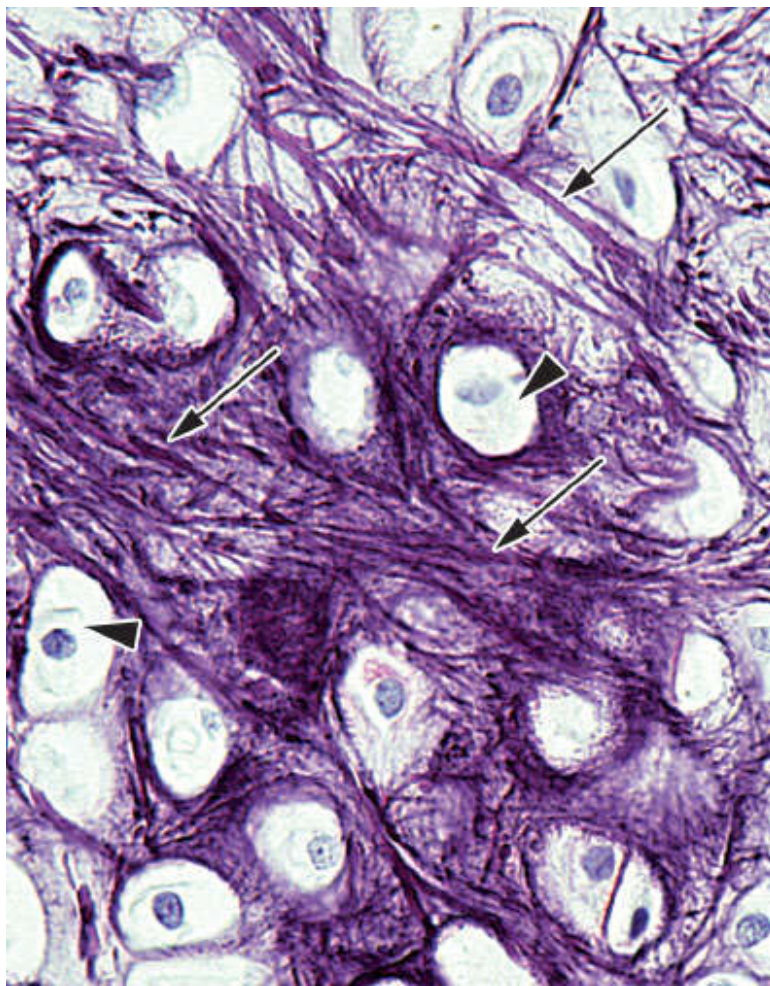
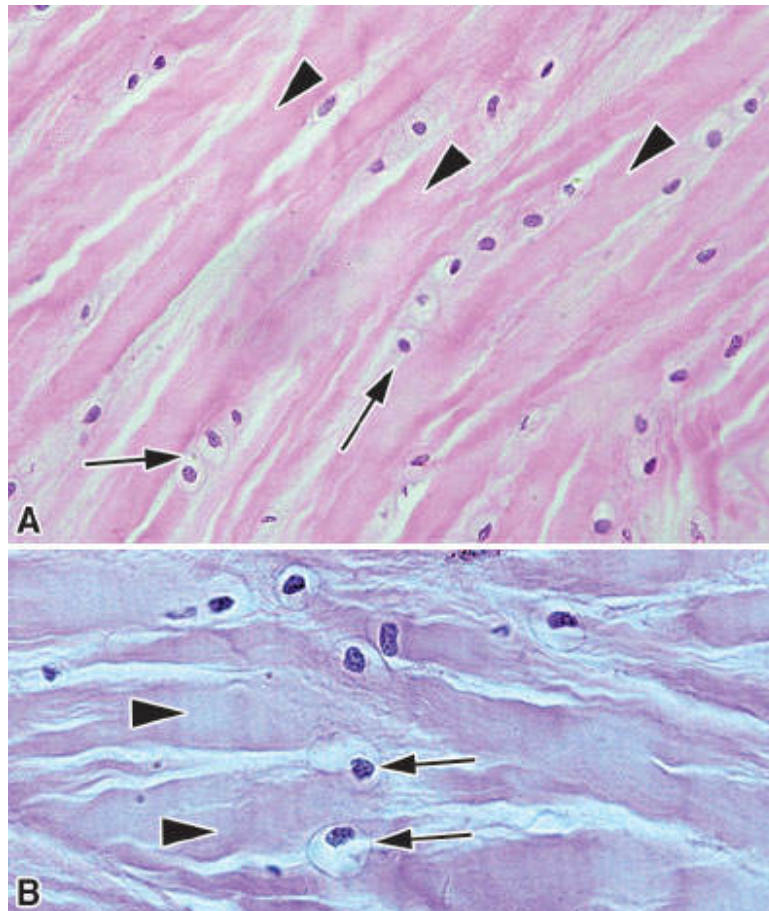
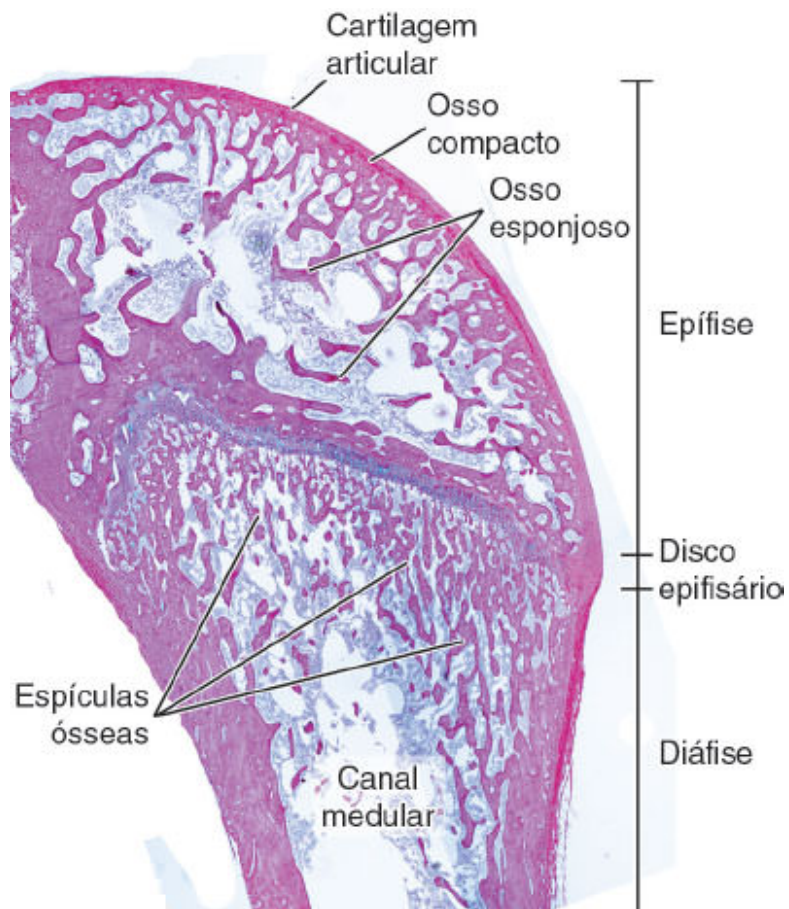
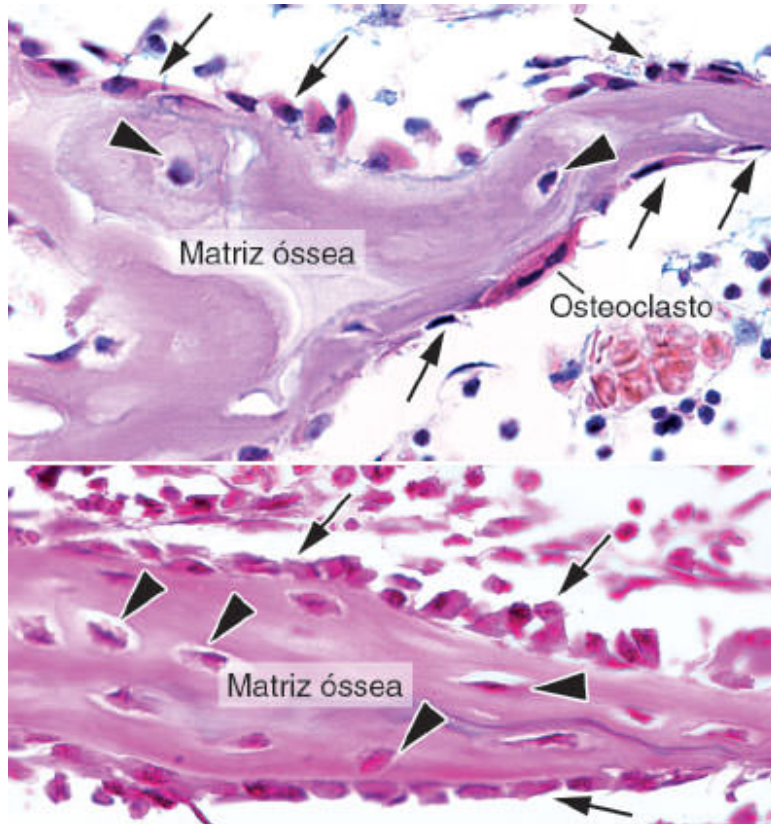
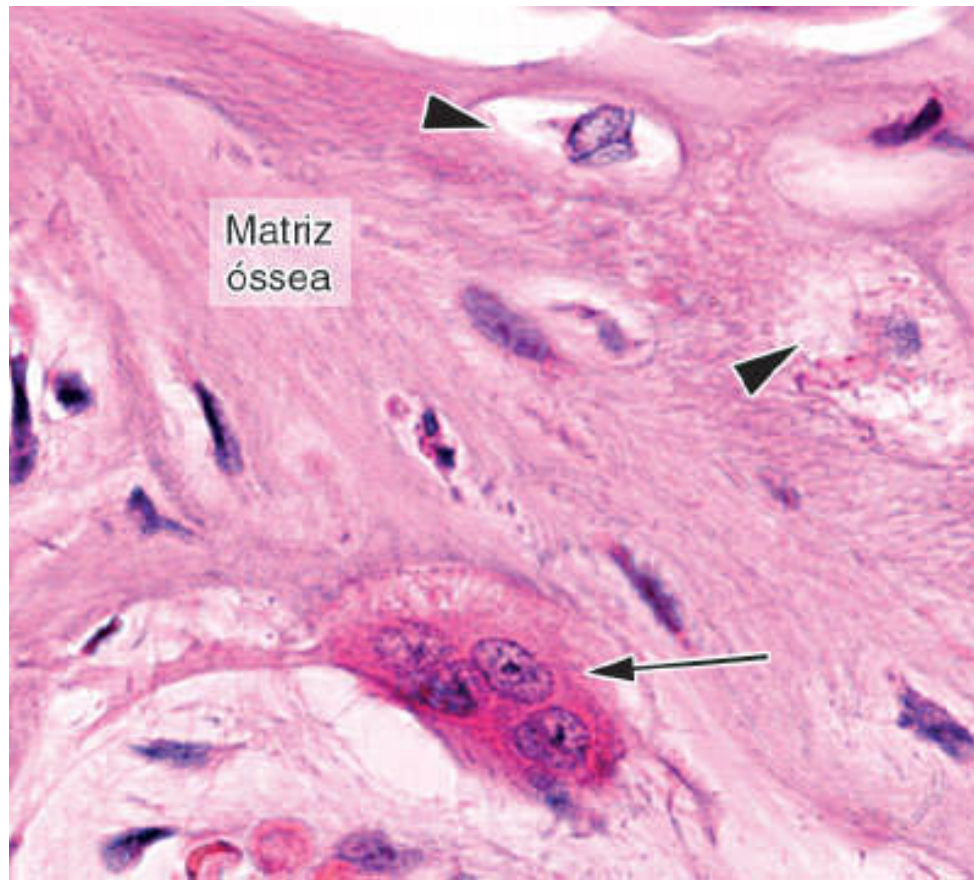
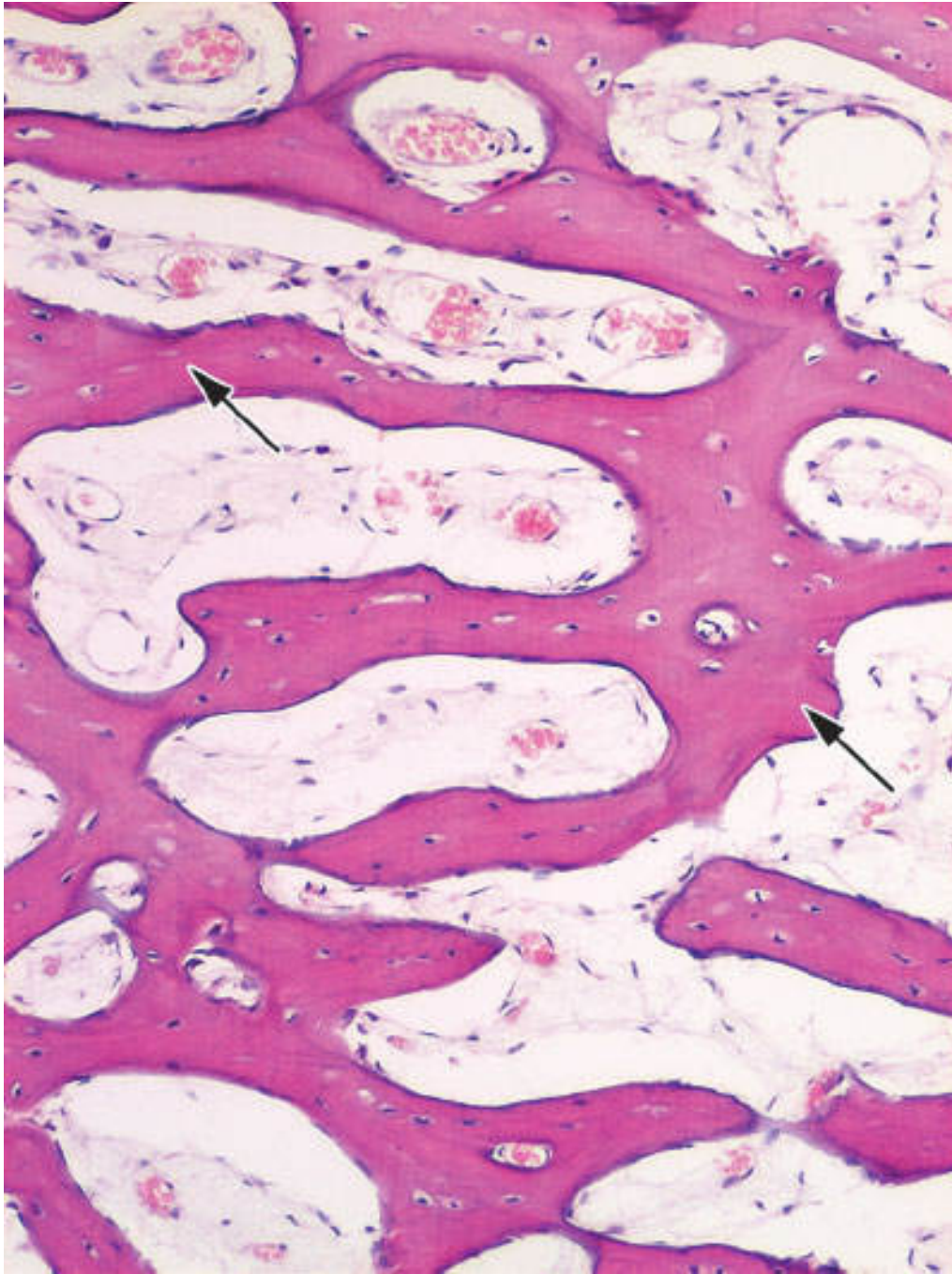
-->

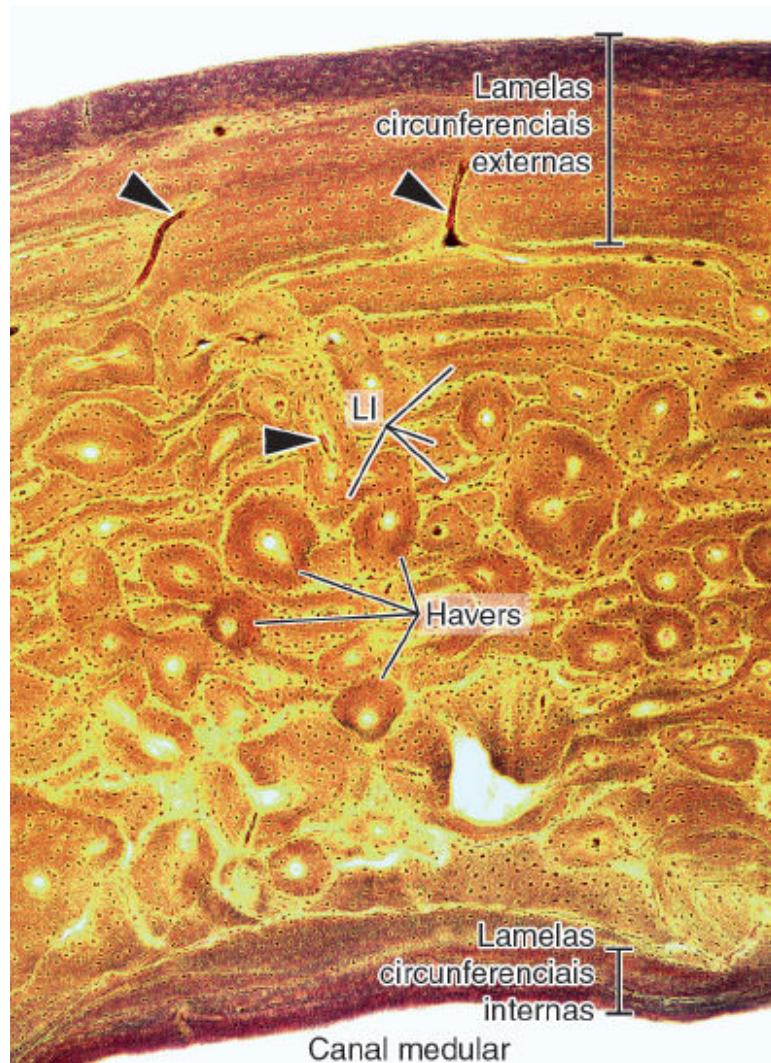
A5.13 O **tecido conjuntivo denso modelado** é formado por fibras colágenas de diversas espessuras dispostas paralelamente e entremeadas por fibroblastos reconhecidos por seus núcleos (*pontas de seta*). É encontrado em cápsulas de órgãos, como neste exemplo de cápsula do testículo (albugínea). (HE. Médio aumento.)

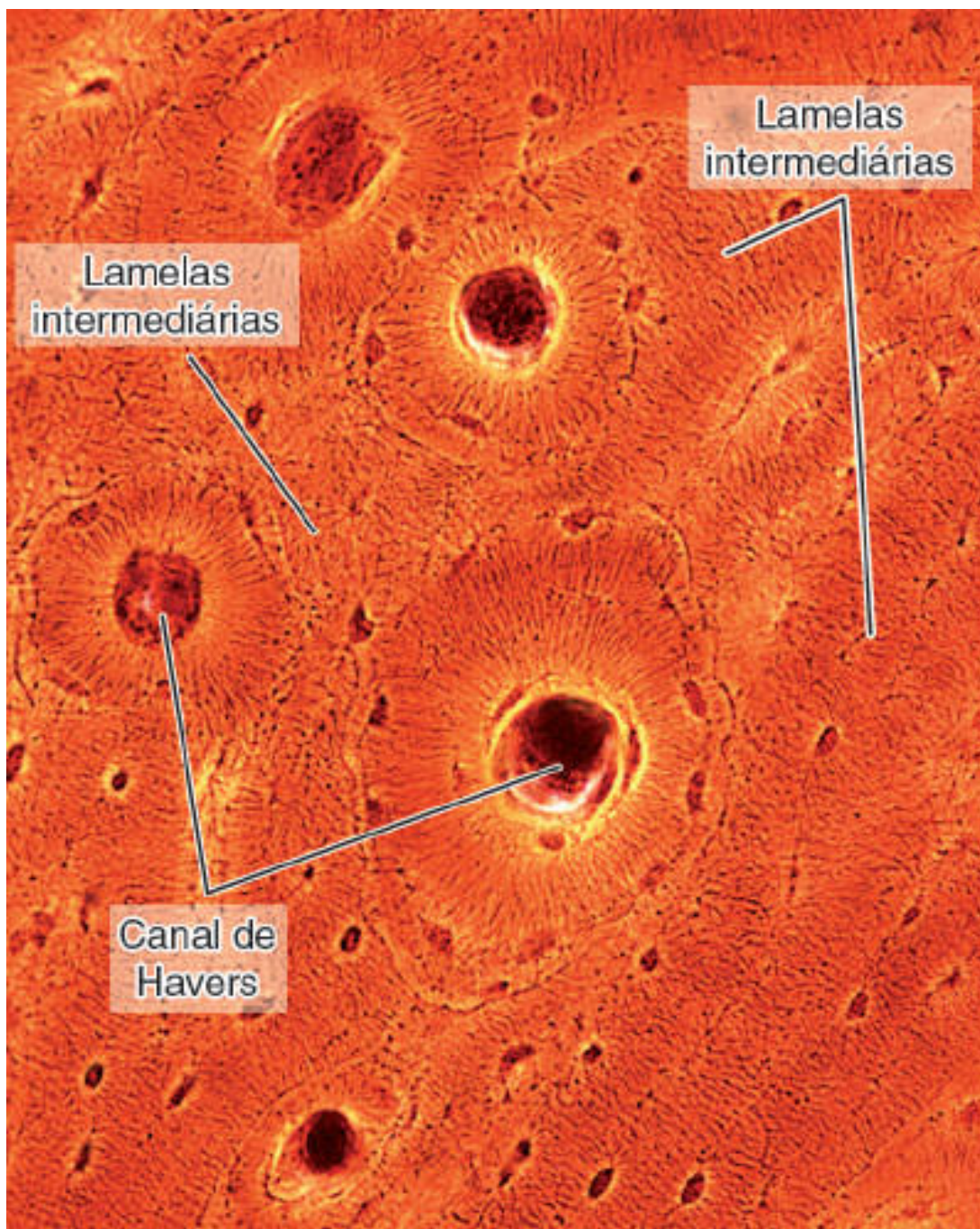
-->

A5.14 Outra localização do **tecido conjuntivo denso modelado** é nos tendões, em que são vistos como conjuntos de fibras de colágeno espessas e paralelas entremeadas por fibroblastos. As *pontas de seta* indicam os núcleos de fibroblastos. (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A5.15 O **tecido conjuntivo mucoso**, encontrado no cordão umbilical, é constituído por poucas células fibroblásticas, poucas fibras e uma grande quantidade de proteoglicanas, as quais não são bem preservadas durante a preparação deste tecido, resultando no aparecimento de espaços aparentemente vazios (*). (HE. Médio aumento.)

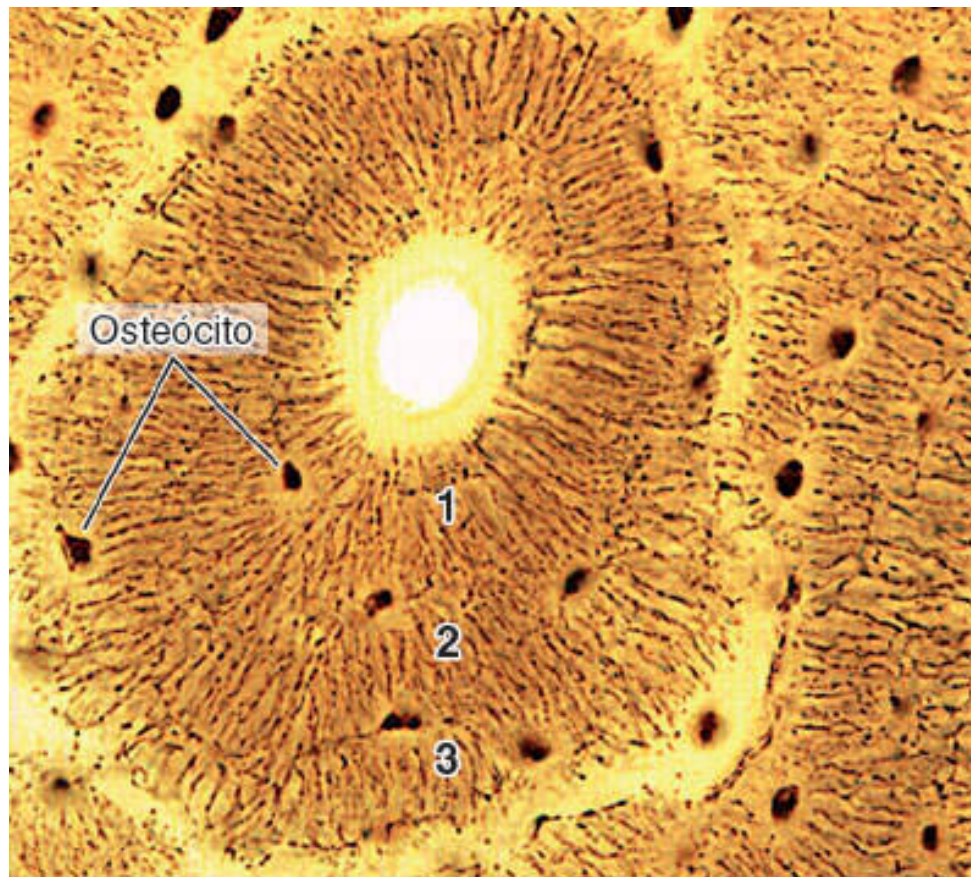
-->

A6.1 O **tecido adiposo unilocular** exerce várias funções, entre elas a de preencher espaços e sustentar outras estruturas, como no caso da figura em que envolve um nervo. (HE. Pequeno aumento.)

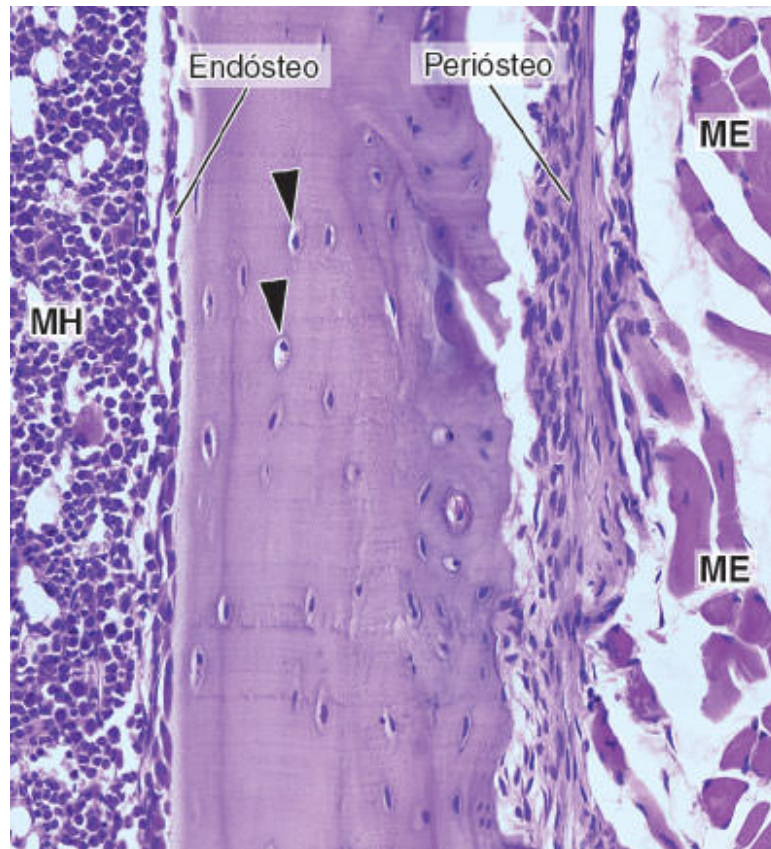
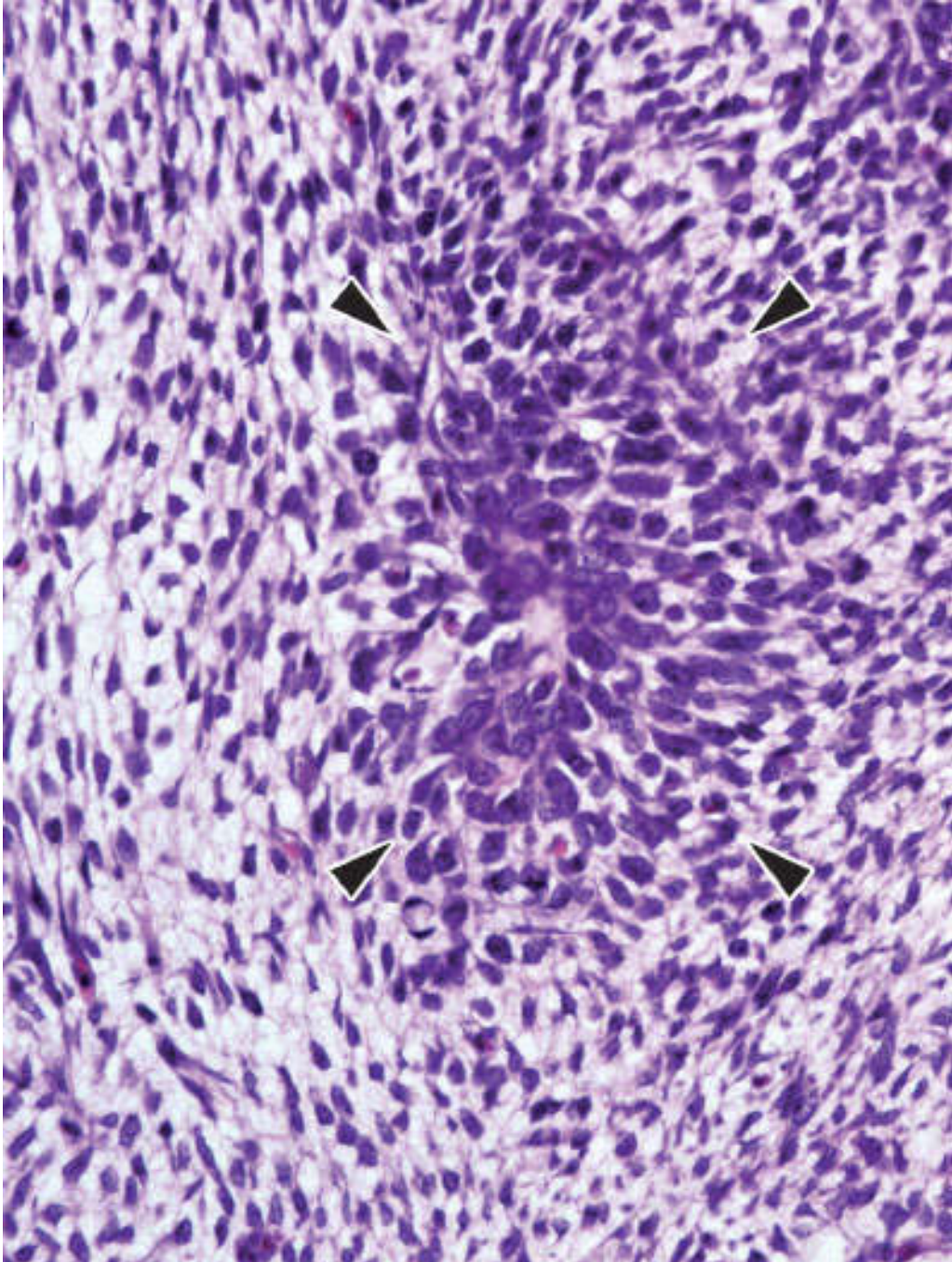
-->

A6.2 O **tecido adiposo unilocular** tem células quase totalmente preenchidas por uma grande gota de lipídios. O citoplasma se restringe a uma delgada faixa na periferia da célula (*ponta de seta*), onde também se localiza seu núcleo achatado (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A6.3 As células do **tecido adiposo multilocular** contêm múltiplas gotas de lipídios no citoplasma (*ponta de seta*); seu núcleo é arredondado e ocupa posição central na célula (*seta*). (HE. Médio aumento.)

A7.1 A **cartilagem hialina** é o tipo mais comum de cartilagem no organismo. **A.** Cartilagem da traqueia. É formada por células denominadas **condrócitos**, que se localizam em lacunas (*setas*), pequenas cavidades da matriz extracelular. Geralmente, os condrócitos sofrem retração durante o processamento histológico; somente seus núcleos podem ser observados, e eventualmente um pouco de seus citoplasmas. Os condrócitos frequentemente estão reunidos em pequenos grupos denominados **grupos isógenos** (*círculos*). A matriz extracelular que envolve os condrócitos, denominada **matriz territorial** (MT), costuma ser bastante basófila, e a matriz afastada dos condrócitos, **matriz interterritorial** (MInt), é menos basófila. As peças de cartilagem hialina, com exceção da cartilagem articular, são revestidas pelo **pericôndrio**, um tecido conjuntivo especializado. **B.** Este exemplo de cartilagem hialina de um **brônquio**

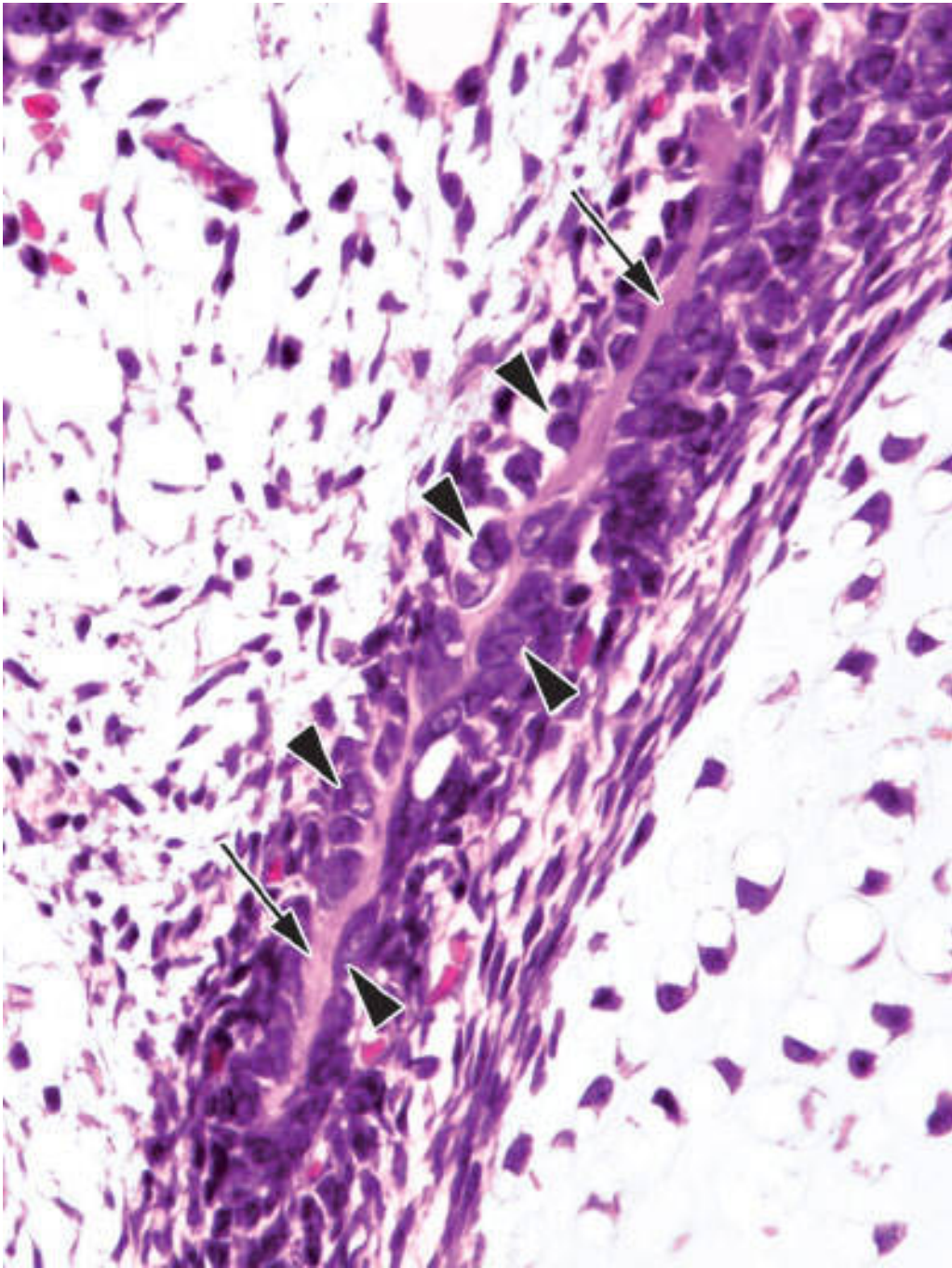
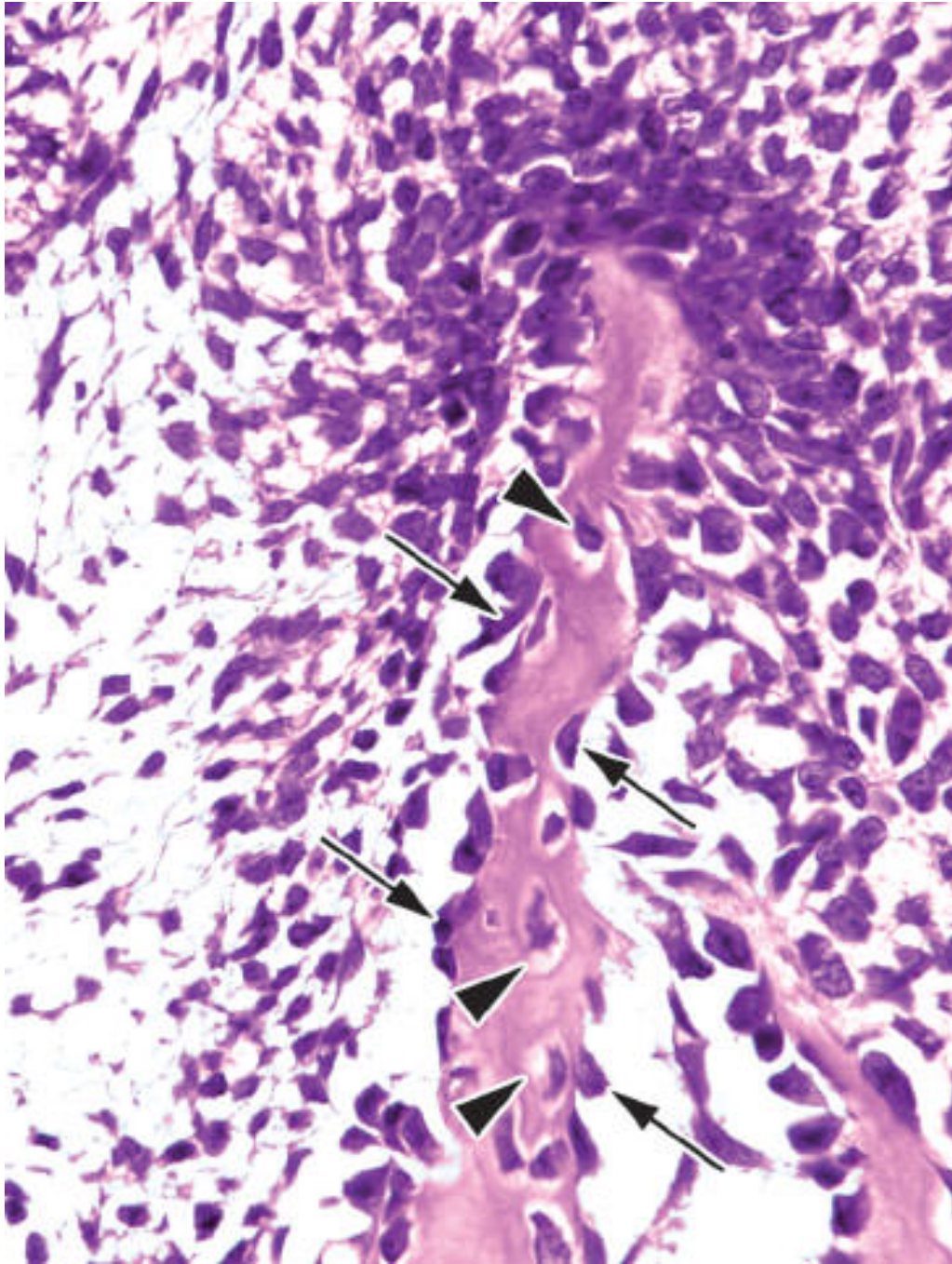
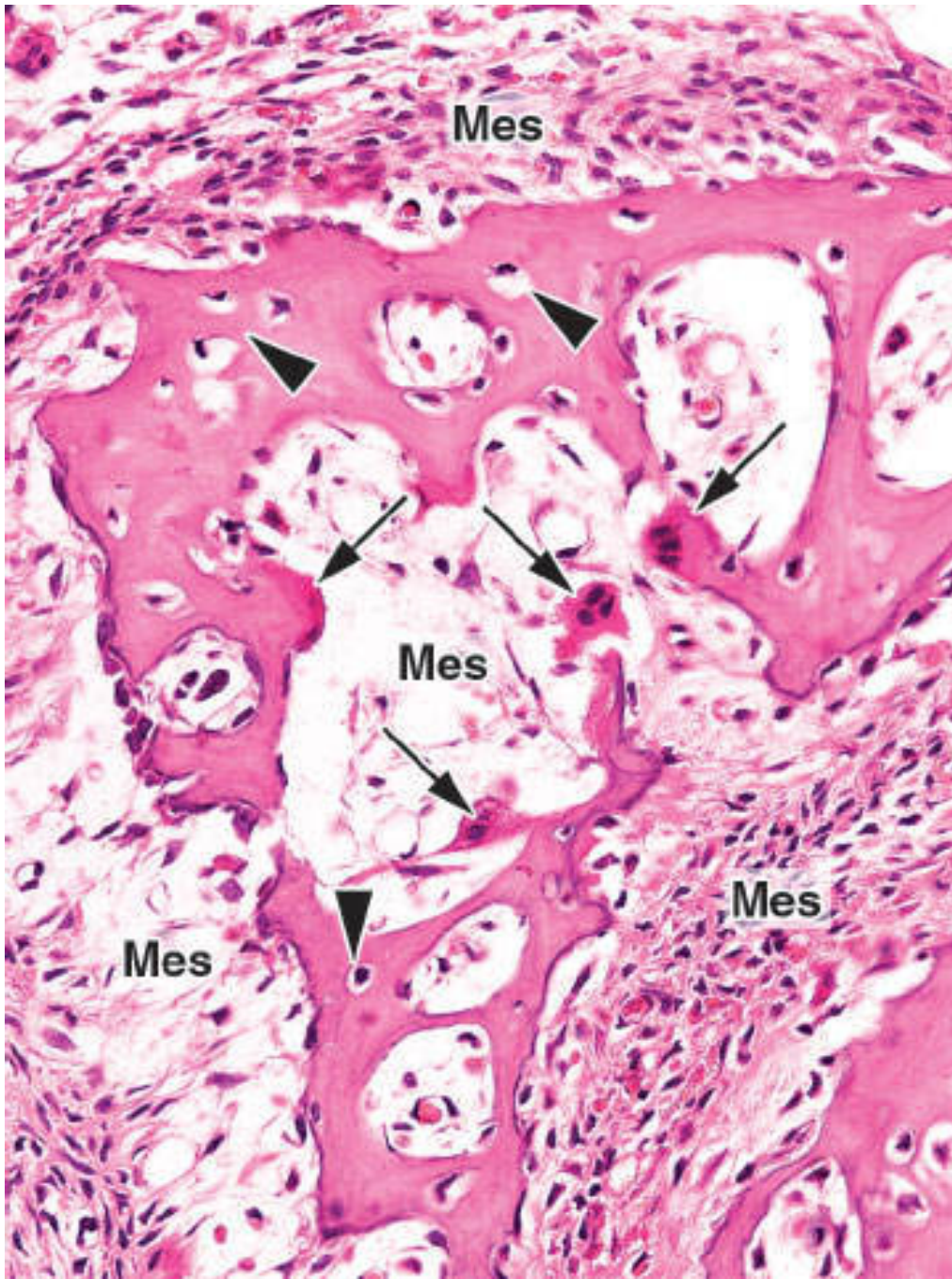
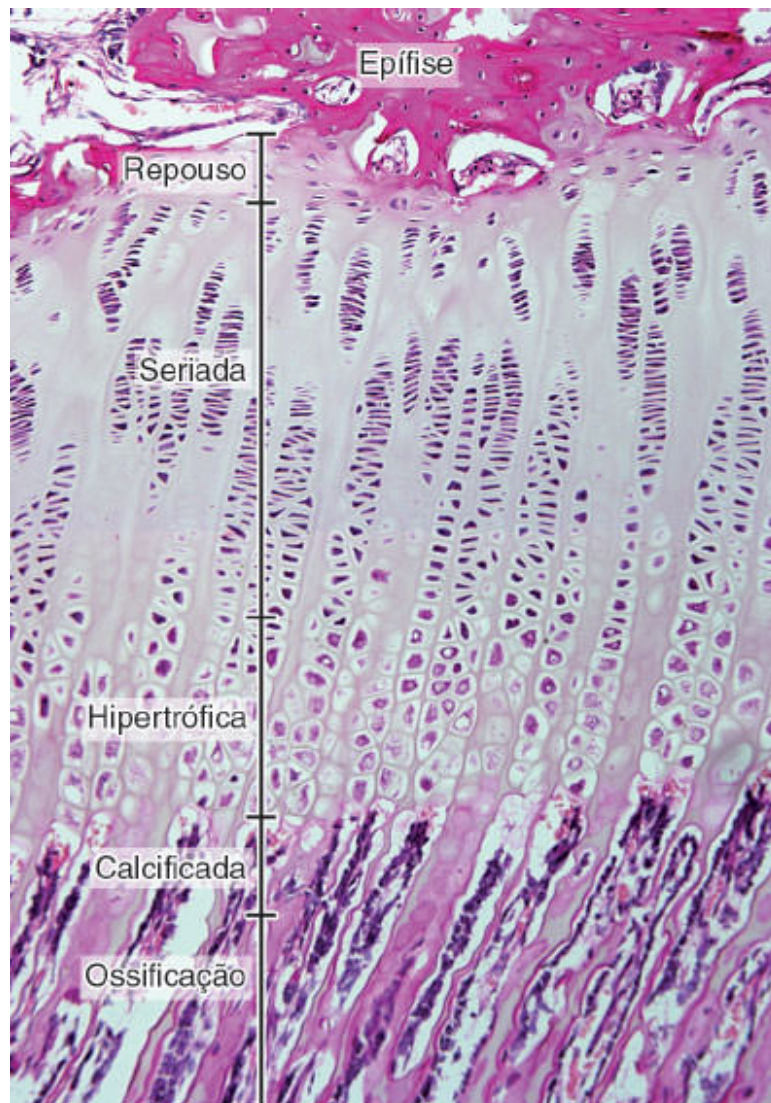
intrapulmonar mostra pouca diferenciação entre matriz territorial e interterritorial. Veja também a Figura A1.2. (HE. Médio aumento.)

A7.2 O **pericôndrio** situado na periferia da peça cartilaginosa é responsável por grande parte do crescimento da cartilagem. Nele é possível distinguir duas camadas: (**1**) a mais externa, denominada **camada fibrosa**, é constituída por fibroblastos e fibras colágenas, ambos alinhados paralelamente à superfície da peça cartilaginosa; (**2**) mais internamente se localiza a **camada condrogênica**, formada por células que estão se diferenciando em **condroblastos**, os quais podem ser vistos um pouco mais internamente (*pontas de seta*). No interior da peça cartilaginosa, observe **grupos isógenos de condrócitos** (*seta*) envolvidos por **matriz territorial basófila**. (HE. Médio aumento.)

A7.3 A **cartilagem elástica** se caracteriza por ter na sua matriz extracelular grande quantidade de **fibras elásticas** (*setas*). As *pontas de seta* indicam lacunas com condrócitos. (Weigert. Médio aumento.)

A7.4 A **cartilagem fibrosa** é formada por feixes paralelos de espessas **fibras colágenas** (*pontas de seta*), entre as quais se dispõem filas de **condrócitos** (*setas*). (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A8.1 Uma secção longitudinal de parte de um **osso longo** mostra alguns de seus principais componentes. (HE. Pequeno aumento.)

A8.2 As **células do tecido ósseo** estão intimamente associadas à **matriz óssea**, que é **acidófila**, ao contrário da matriz cartilaginosa, que tende a ser basófila. Os **osteoblastos** (*setas*) sempre se situam na superfície do tecido ósseo, enquanto os **osteócitos** (*pontas de seta*) se localizam no interior de lacunas da matriz. A forma e a coloração dos osteoblastos variam com a sua atividade funcional. Observe que nesta imagem há osteoblastos tanto cuboides, muito ativos, como achatados, pouco ativos. Um **osteoclasto** está apoiado na superfície do osso na imagem superior. A distribuição desordenada dos osteócitos e a coloração irregular da matriz, vista com colorações variadas e com manchas irregulares, são indicativas de que os tecidos ósseos da imagem são do tipo **tecido ósseo imaturo**, **primário** ou **não lamelar**. (HE. Médio aumento.)

A8.3 Os **osteoclastos** são células do tecido ósseo de tamanho muito grande, multinucleadas, com citoplasma acidófilo e apoiadas na superfície do tecido (*seta*). As *pontas de seta* indicam **osteócitos**. (HE. Médio aumento.)

A8.4 Osso em crescimento formado por **osso imaturo** (**primário** ou **não lamelar**) com **matriz óssea acidófila** (*setas*), na qual há **osteócitos** dispostos sem organização definida; a matriz não é homogênea. Os espaços claros estão preenchidos por tecido conjuntivo frouxo contendo células mesenquimais e vasos sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

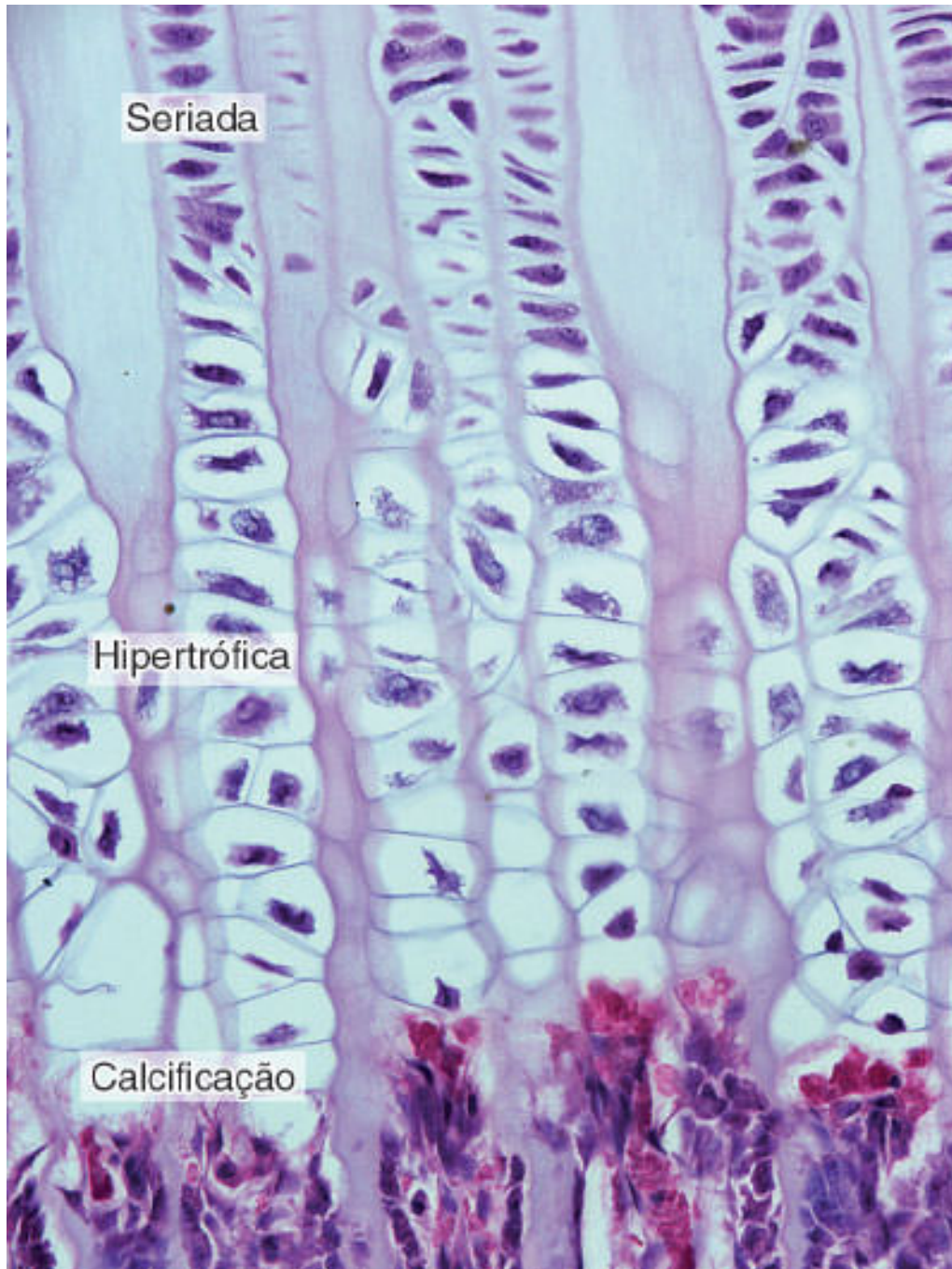
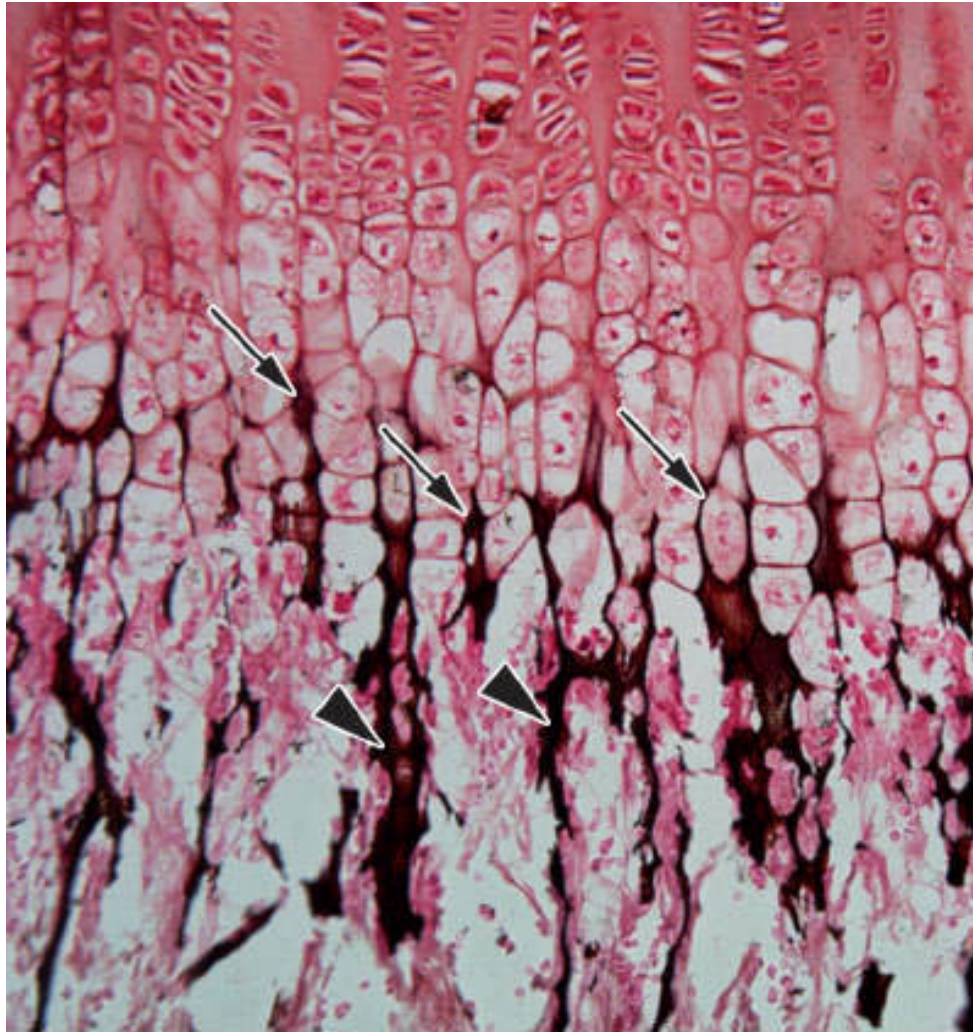
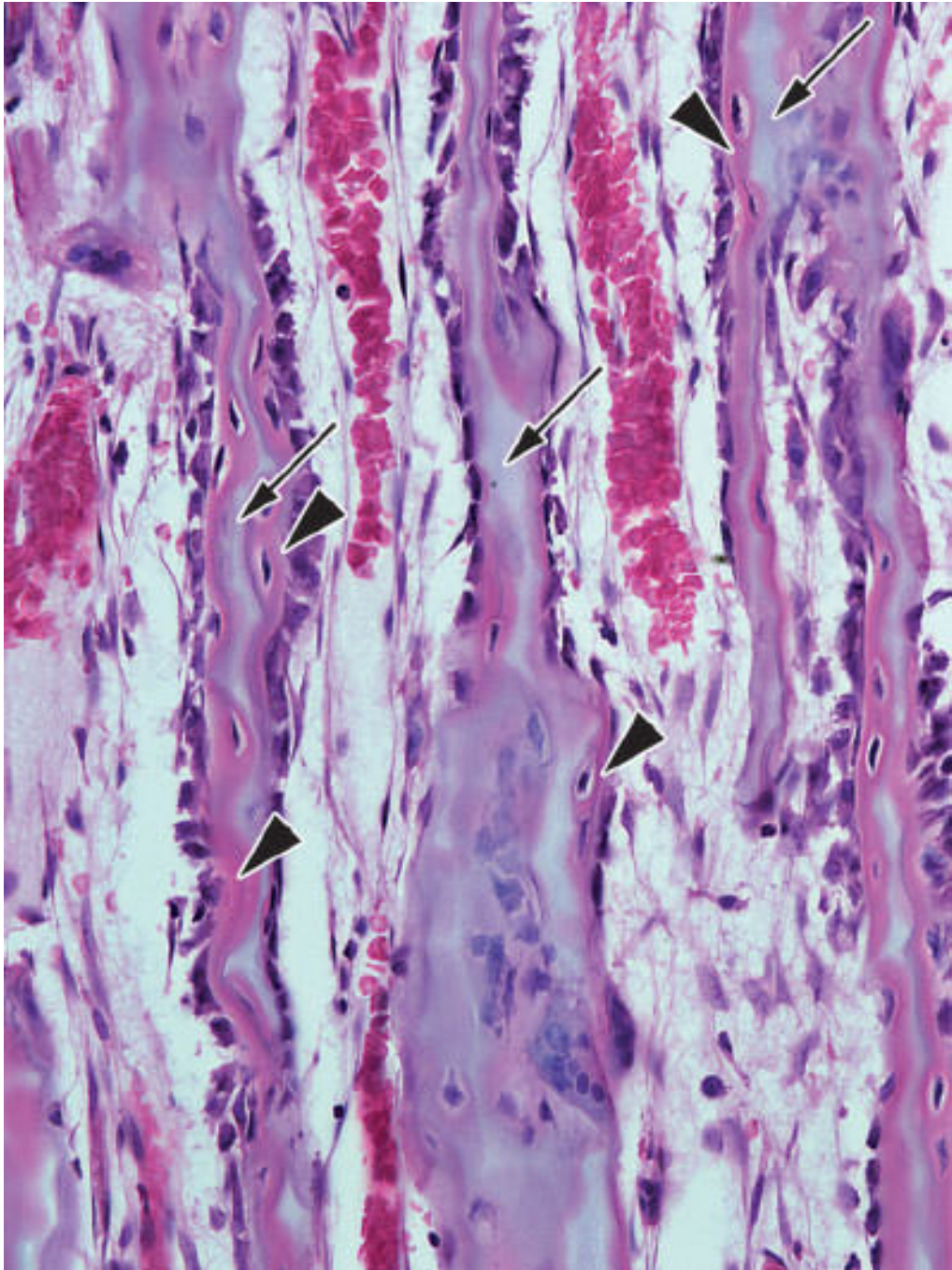
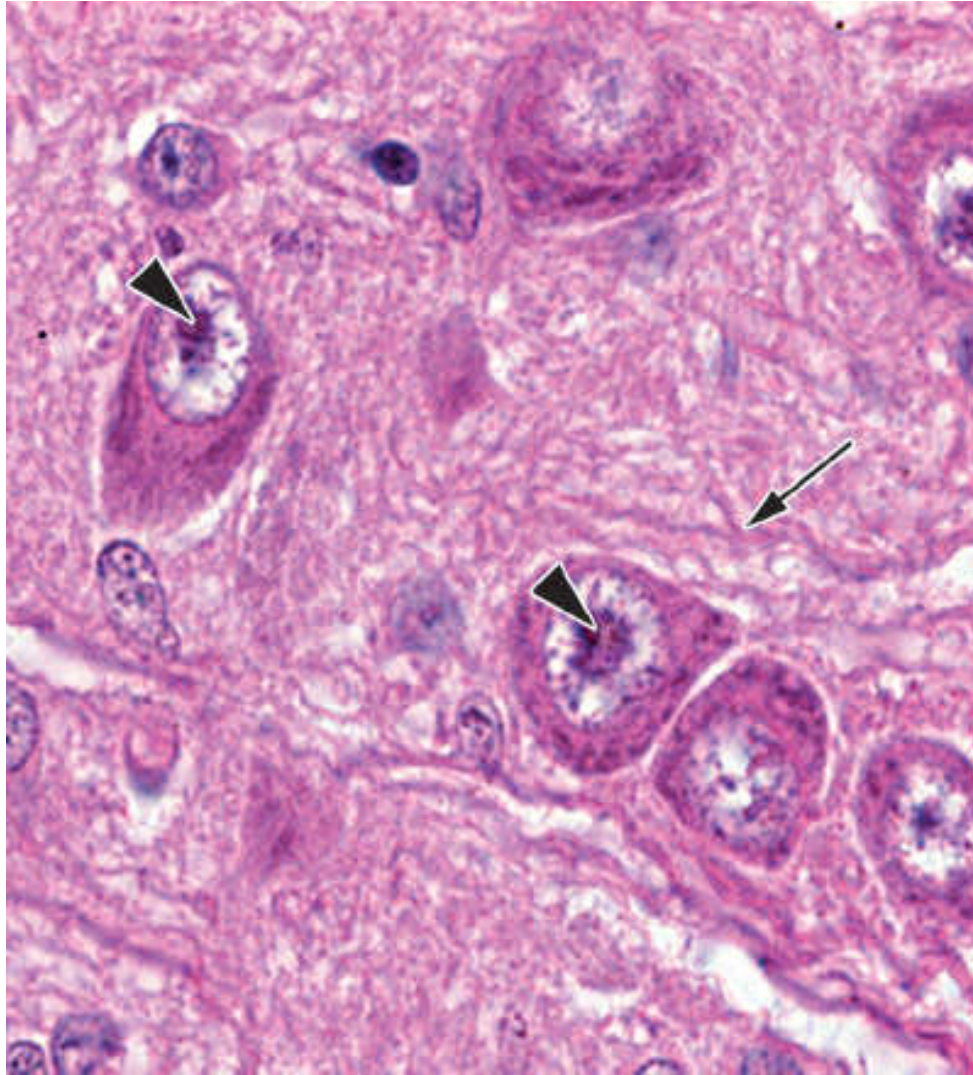
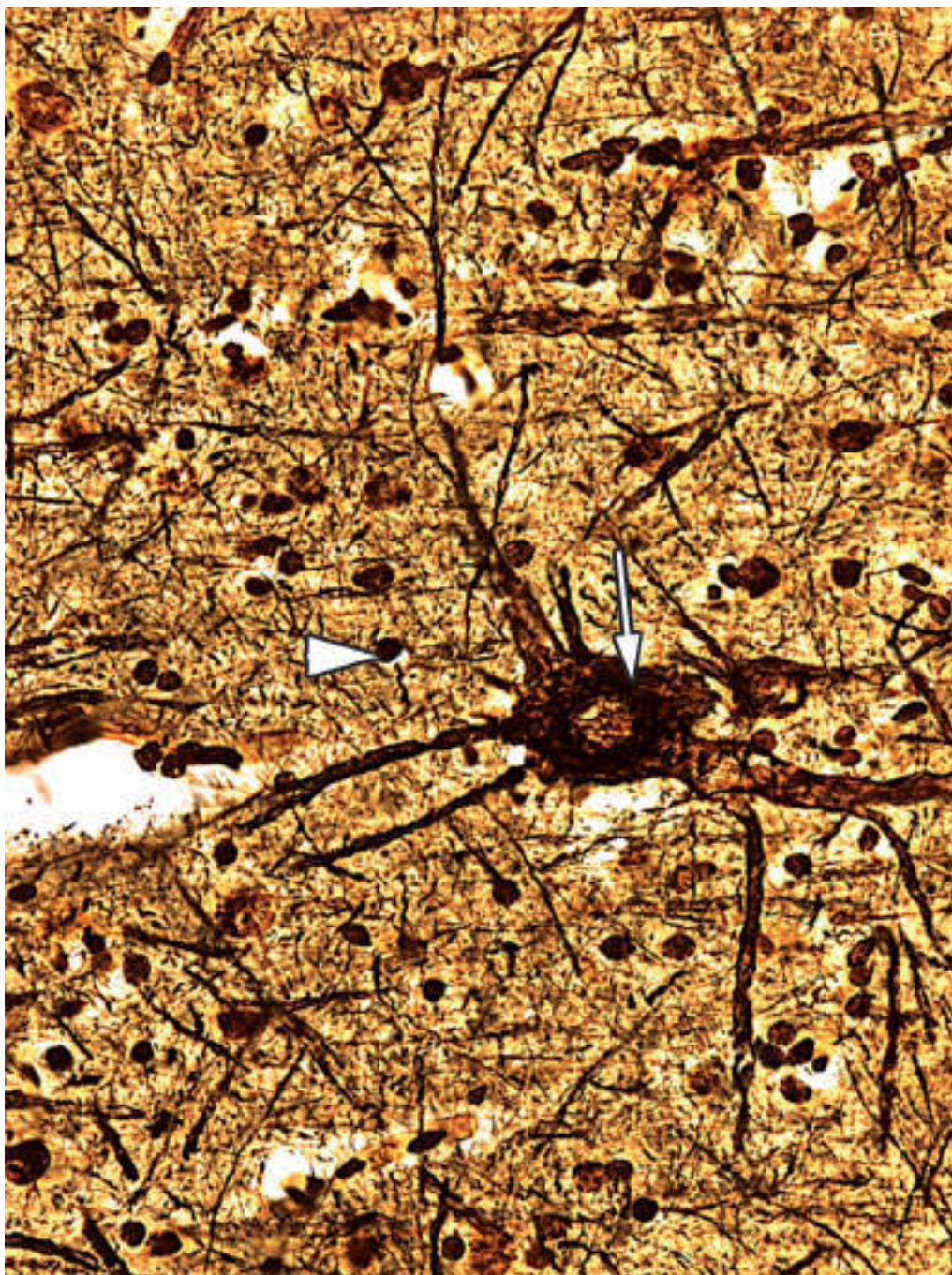
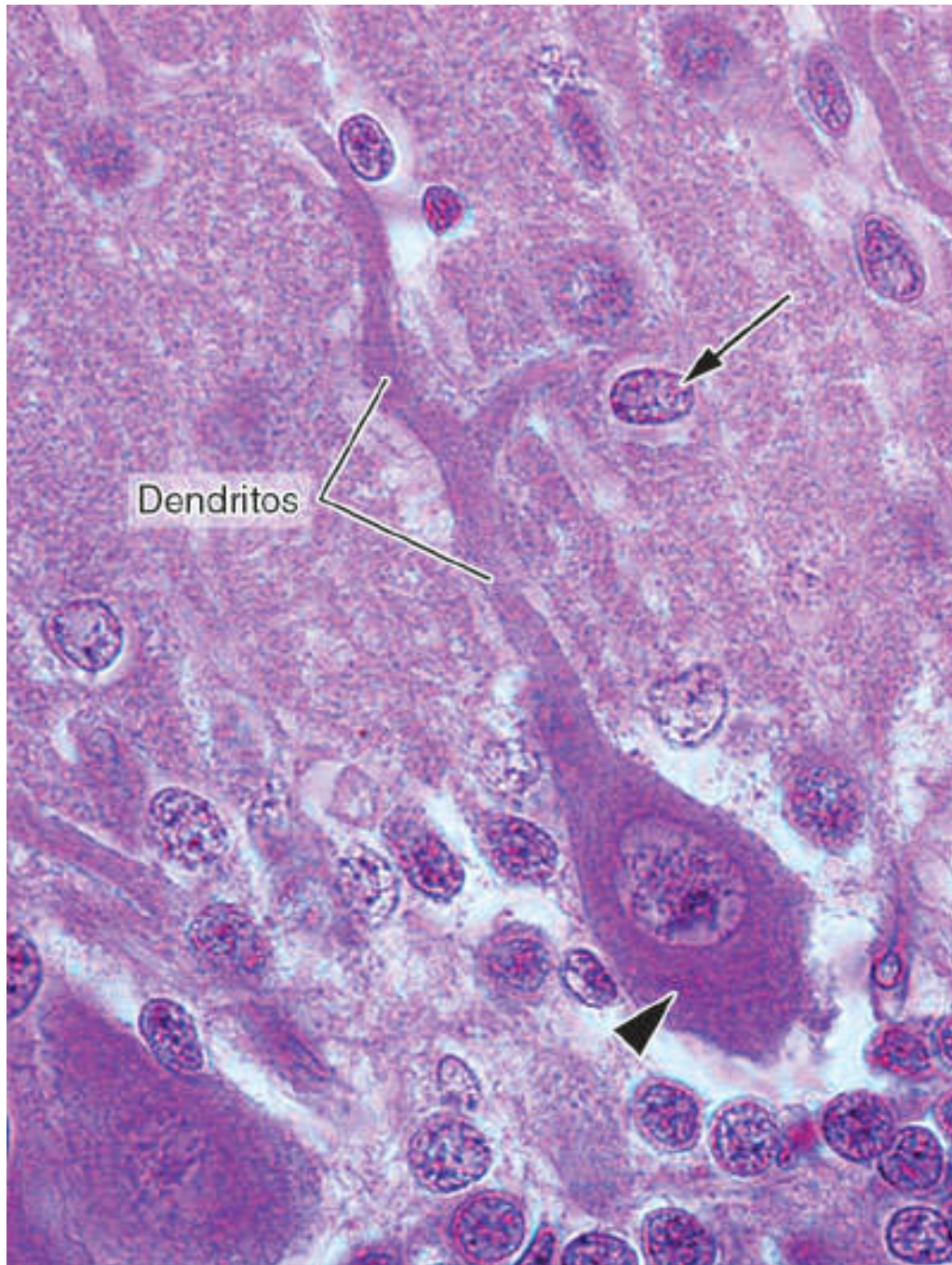
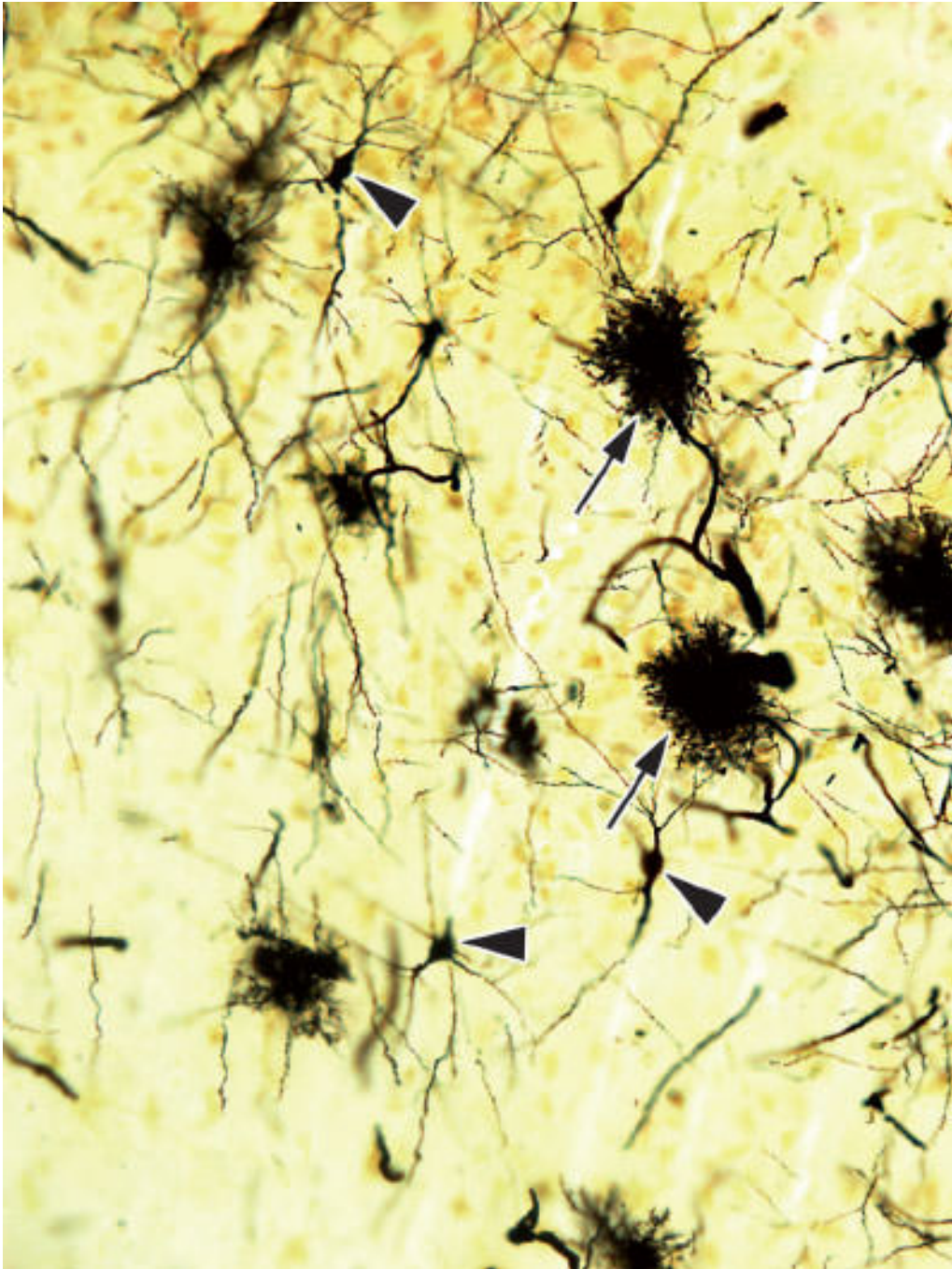
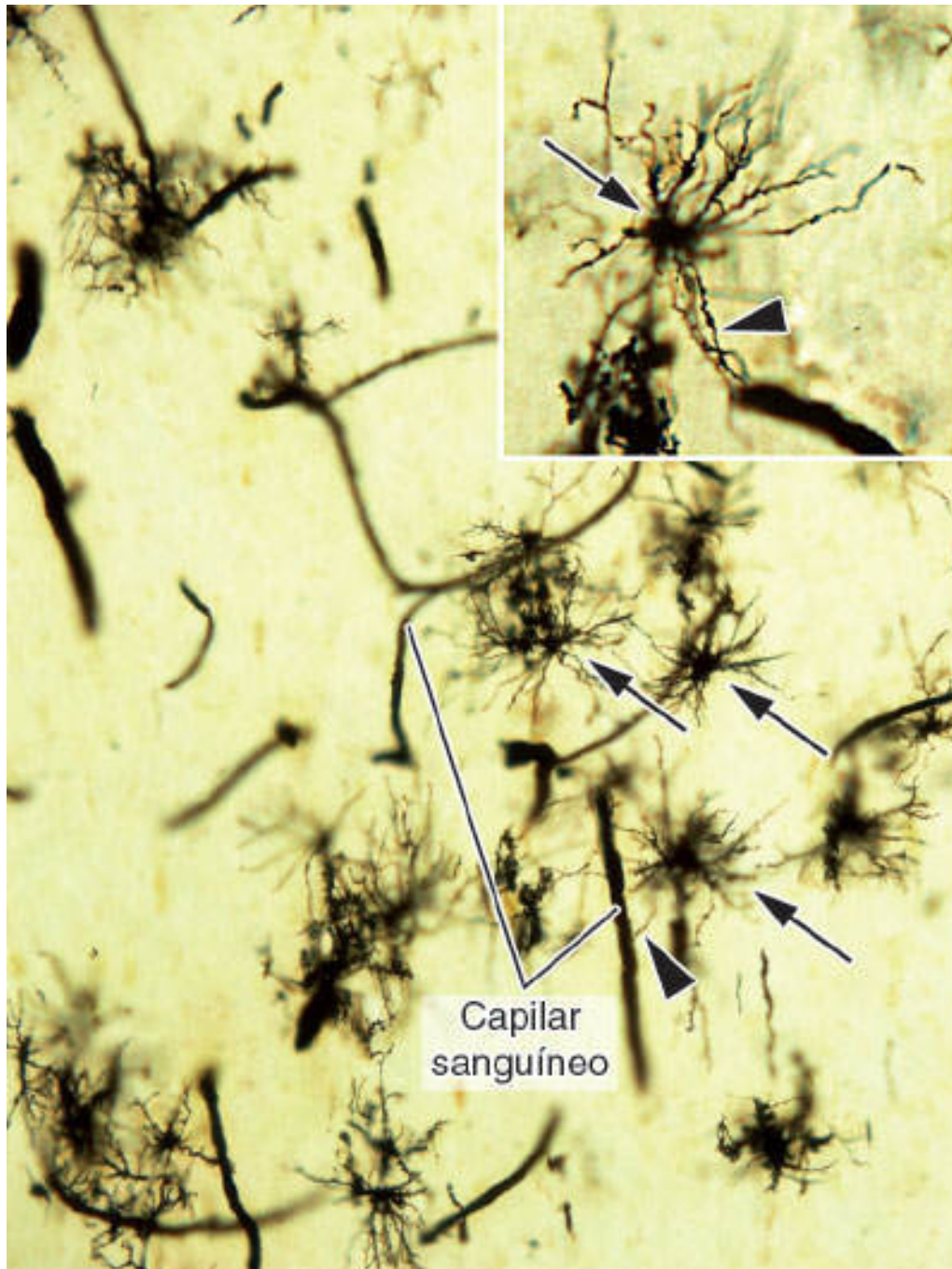
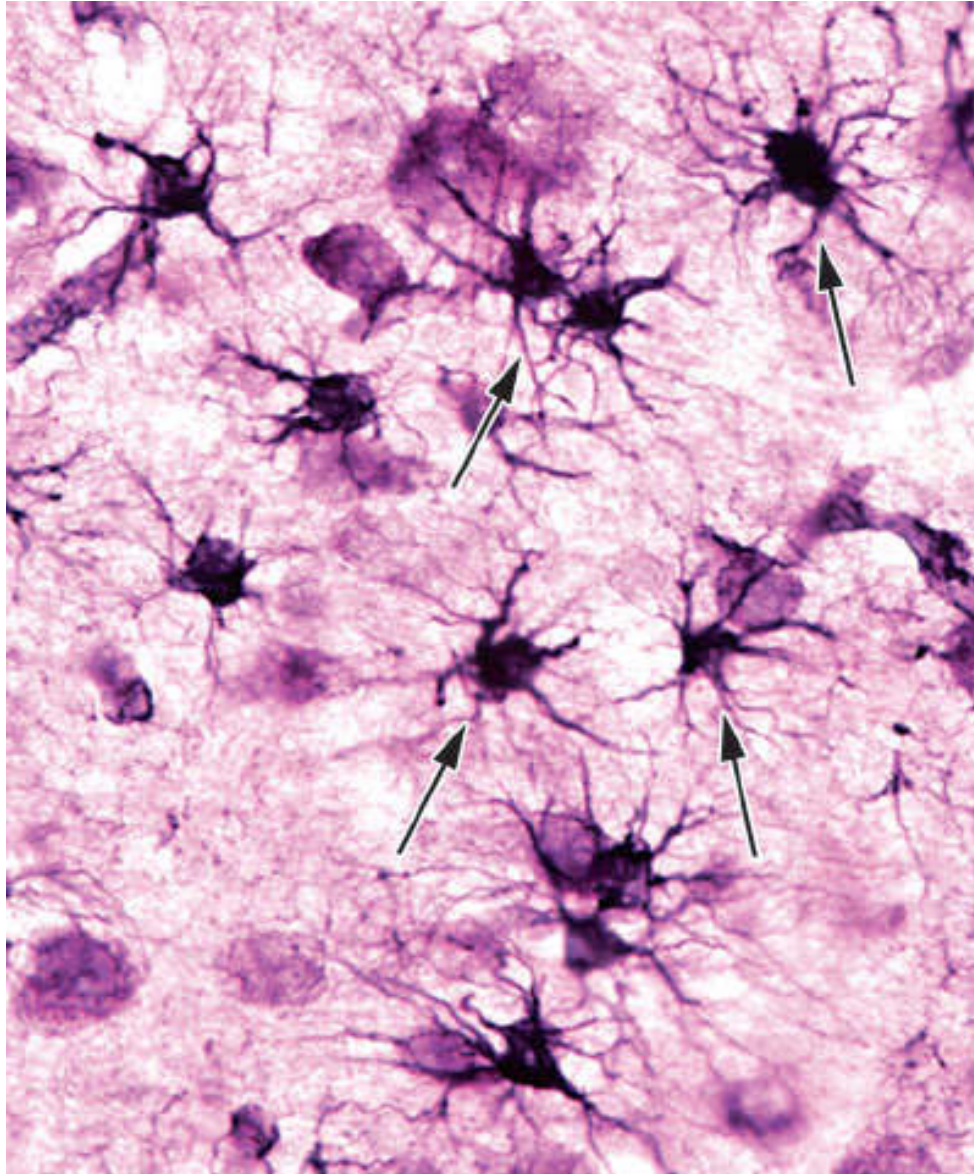
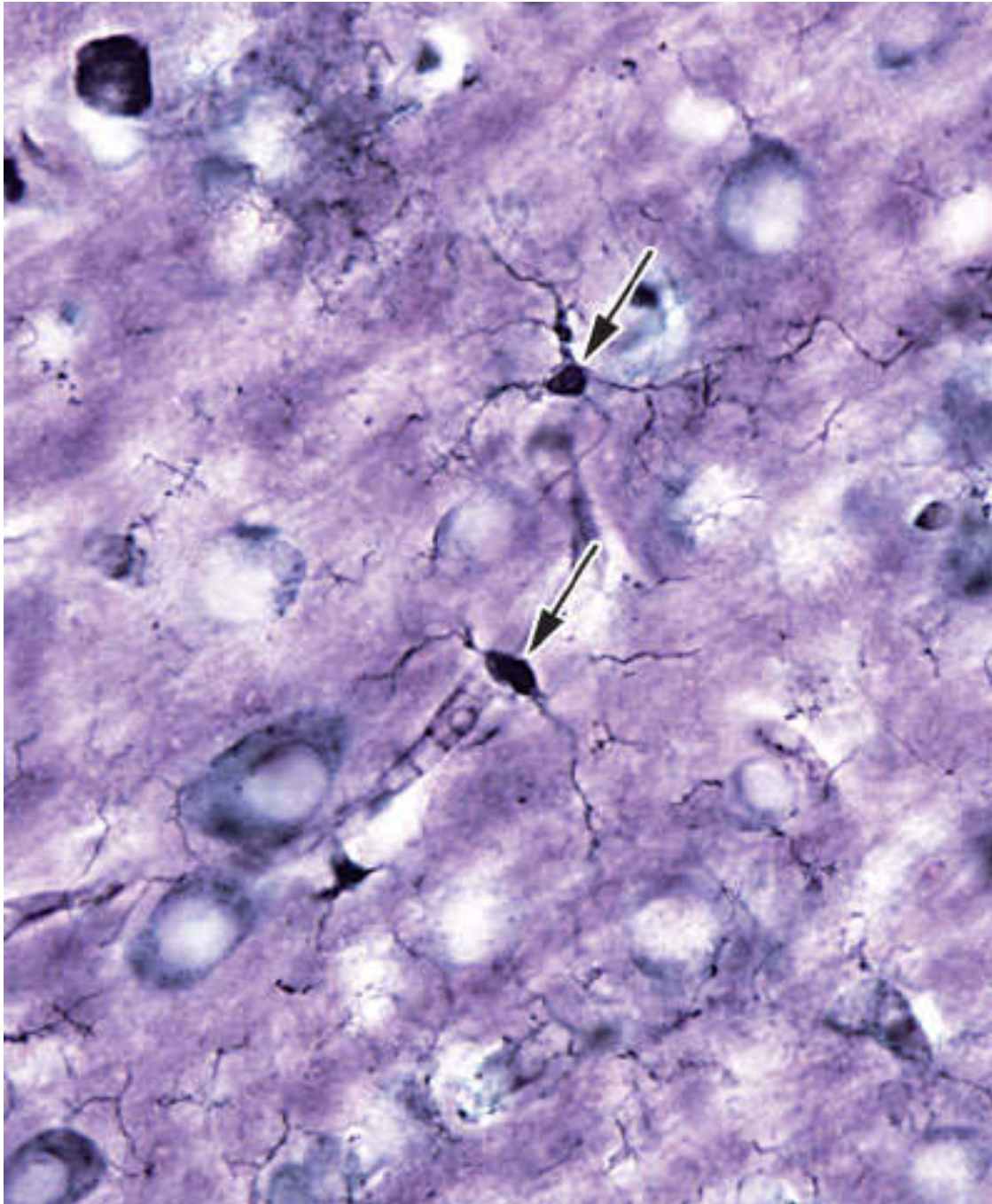
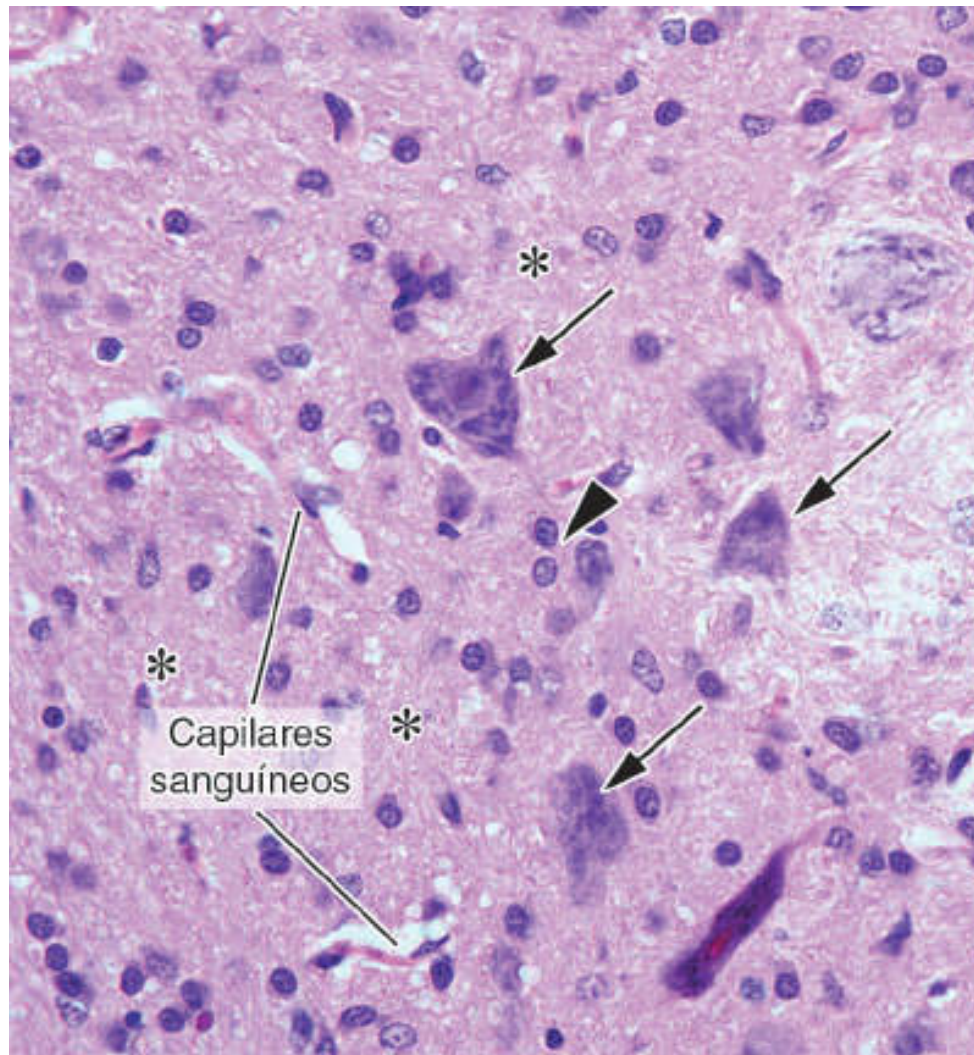
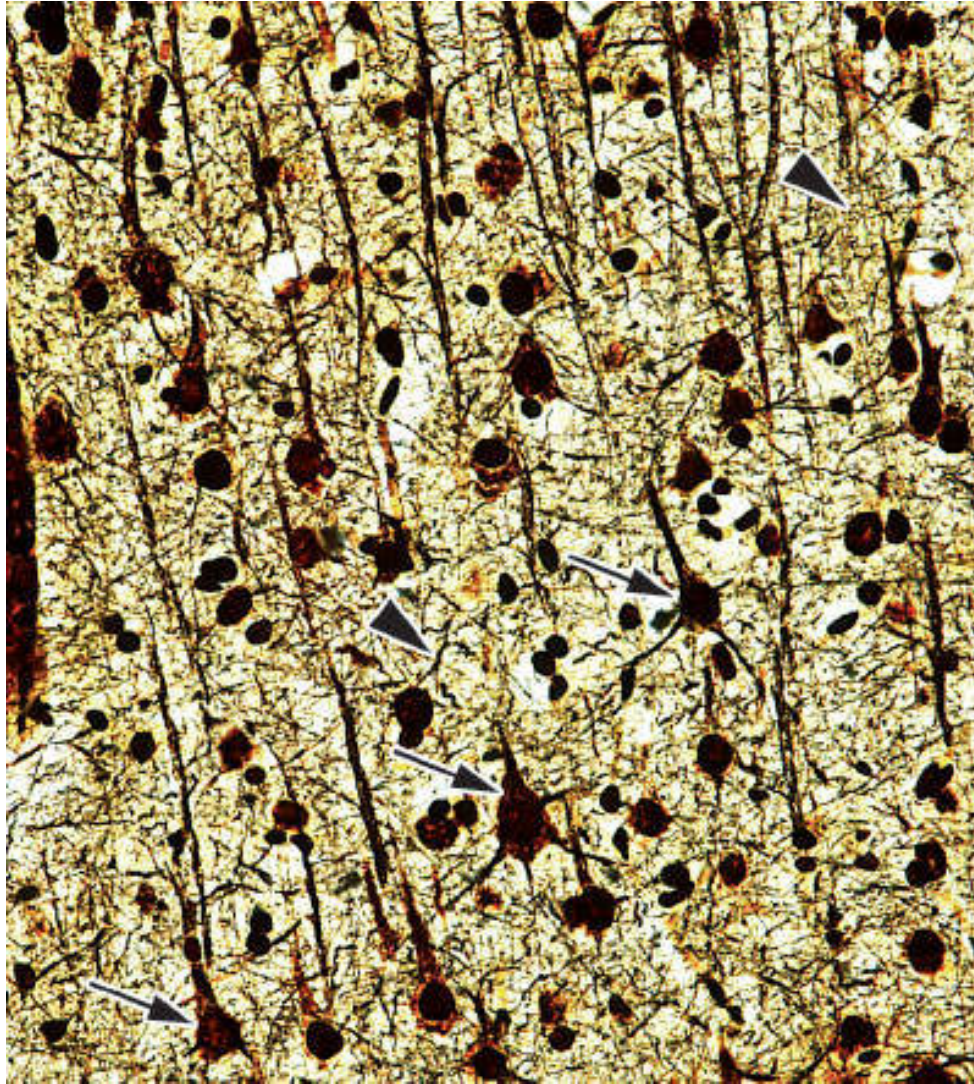
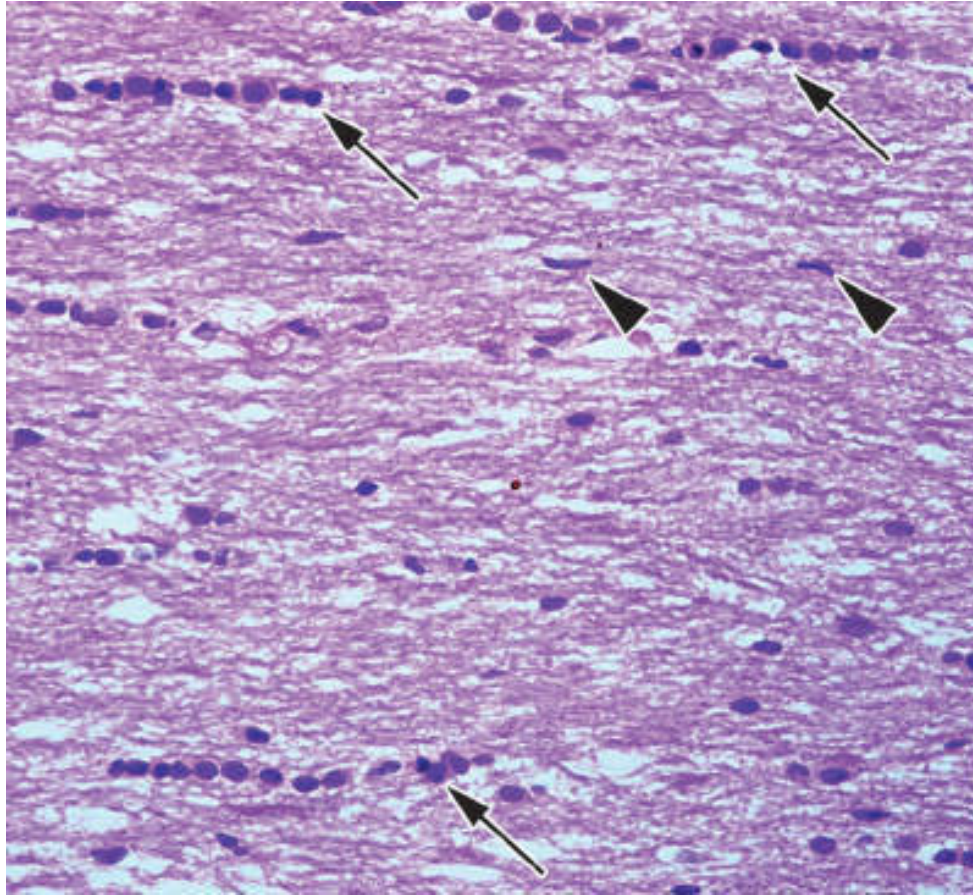
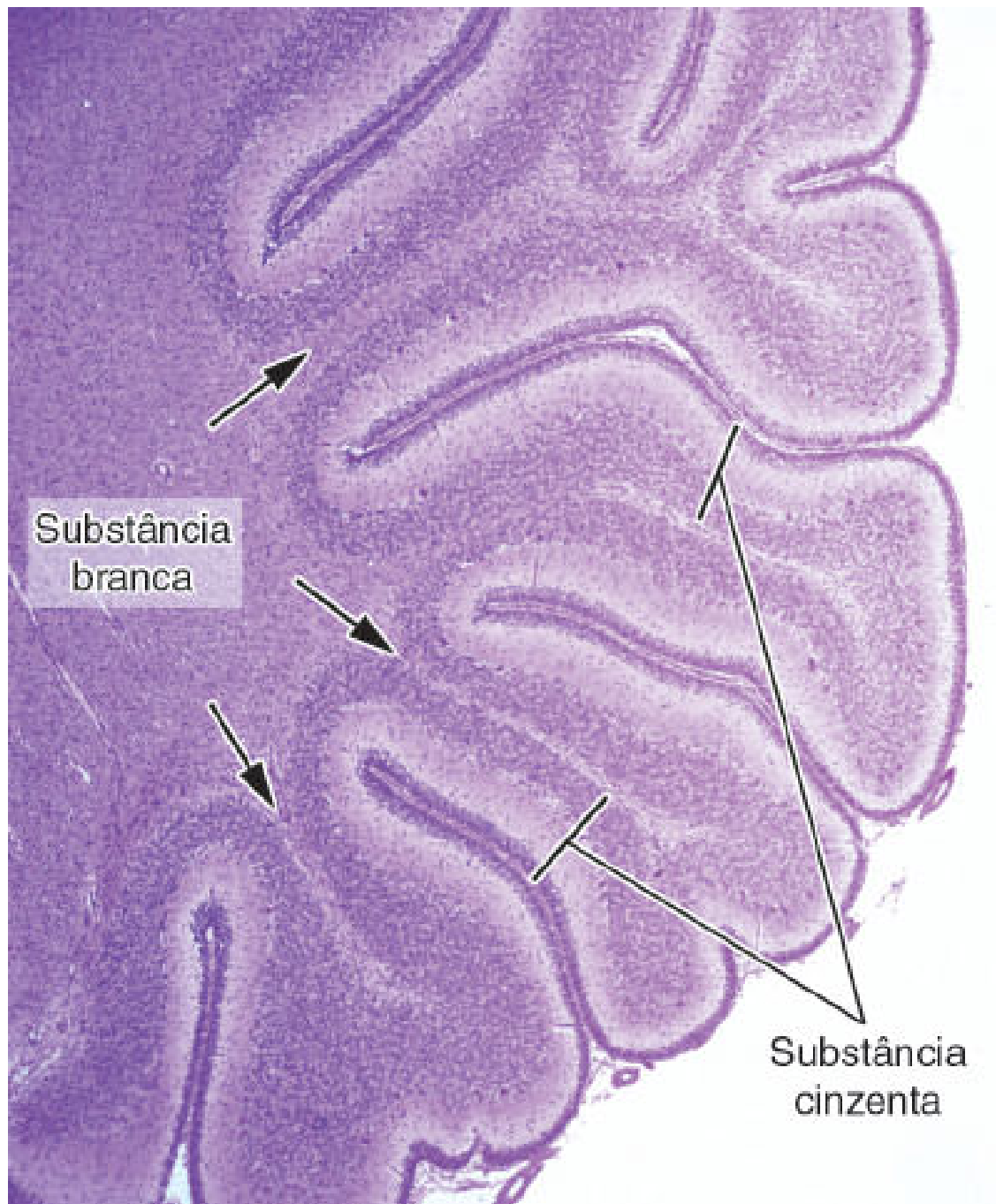
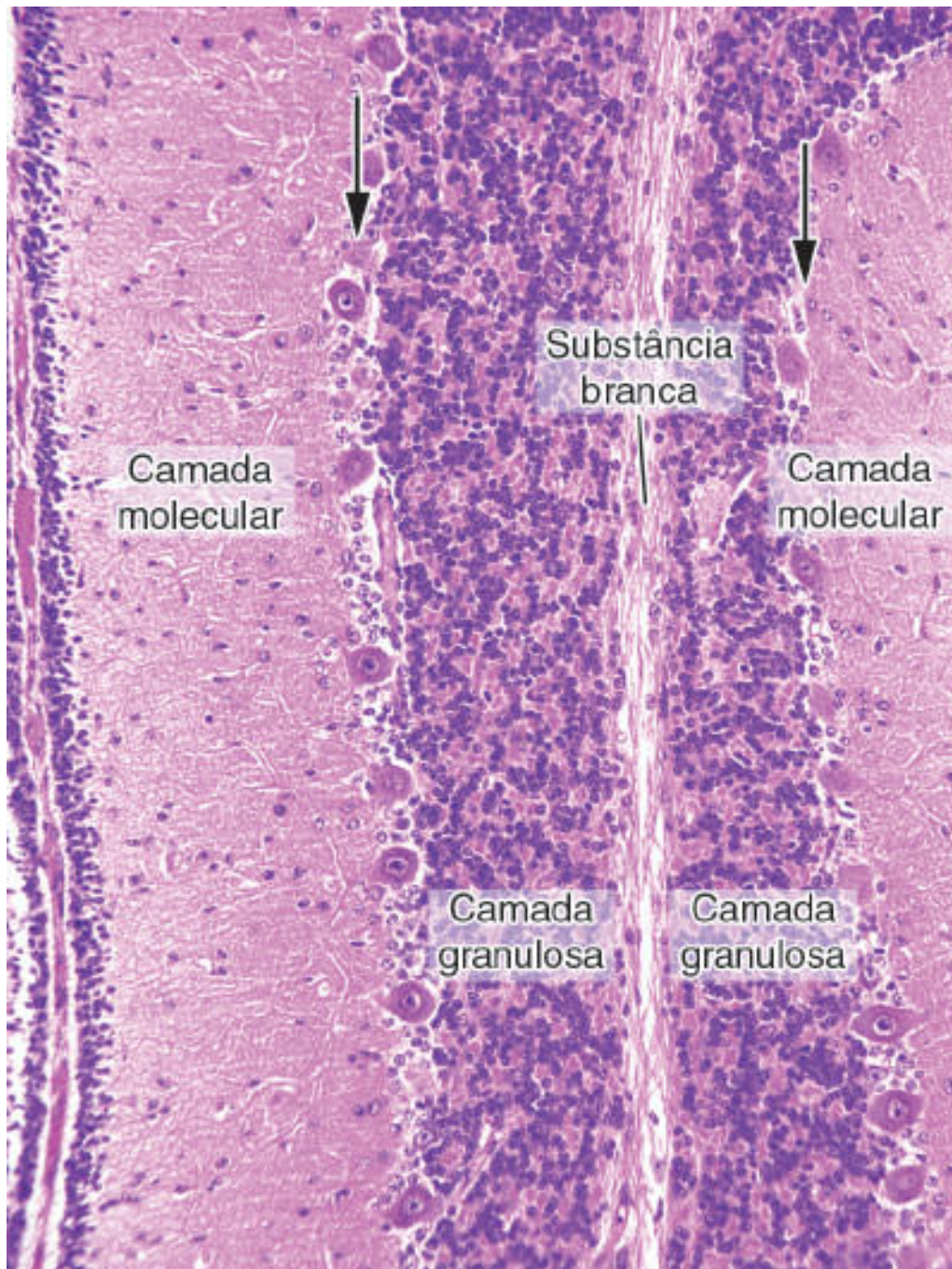
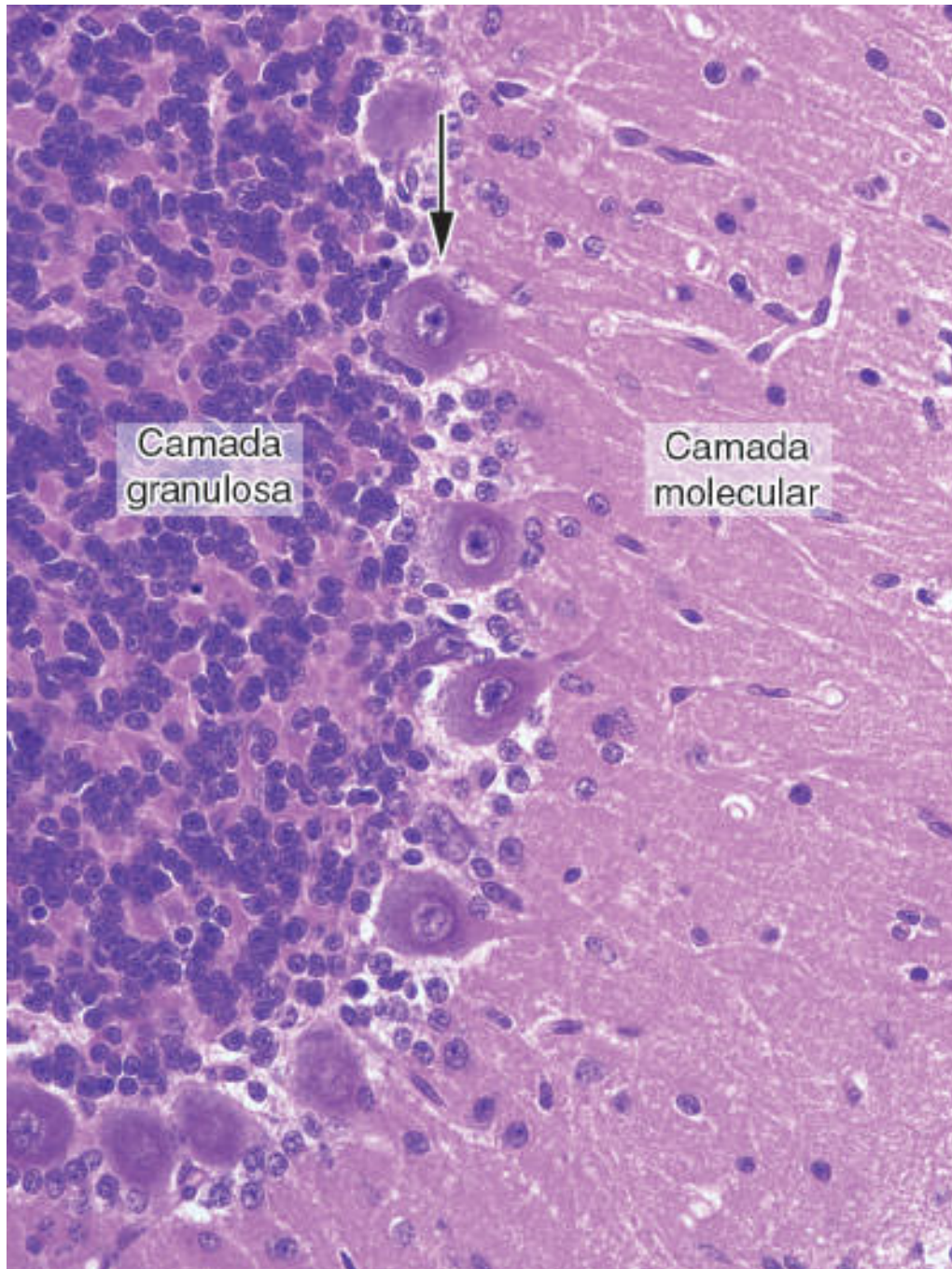
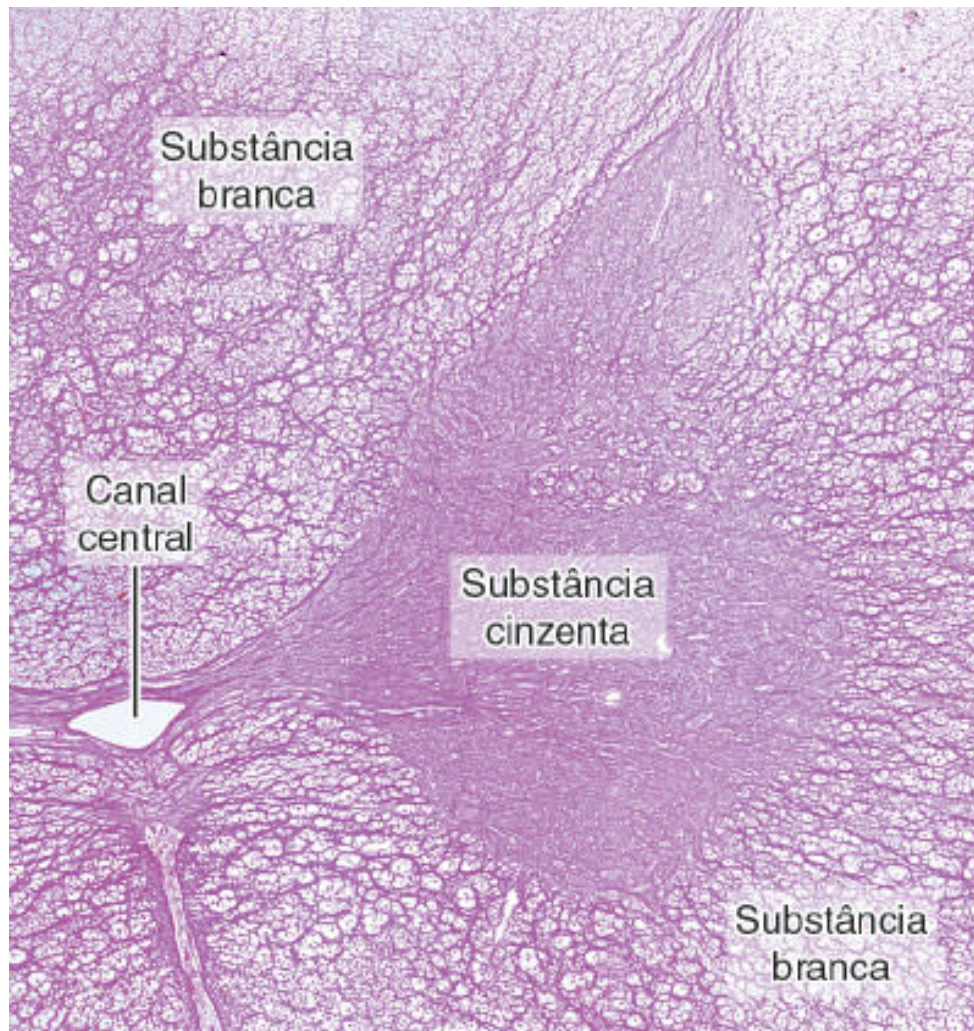
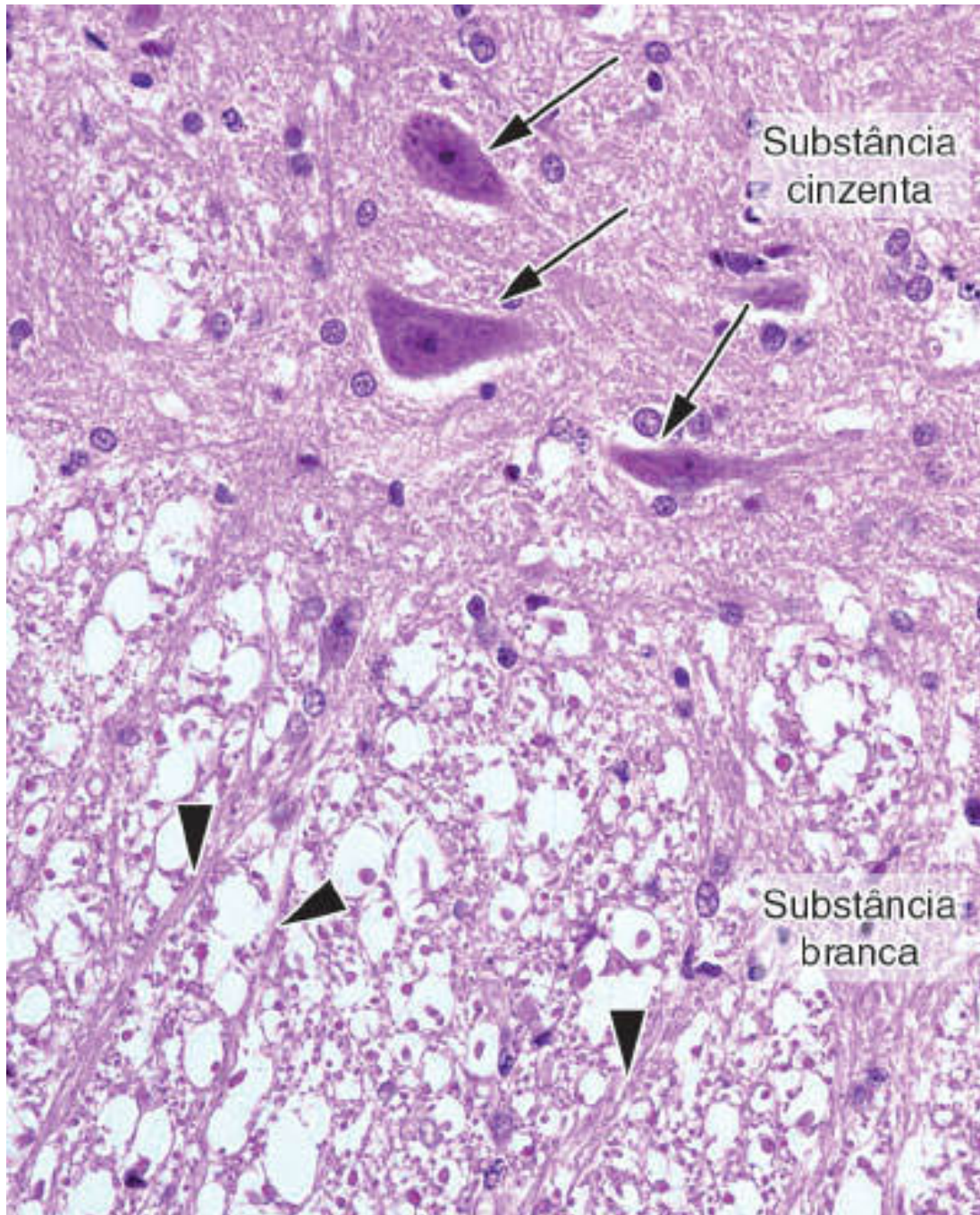
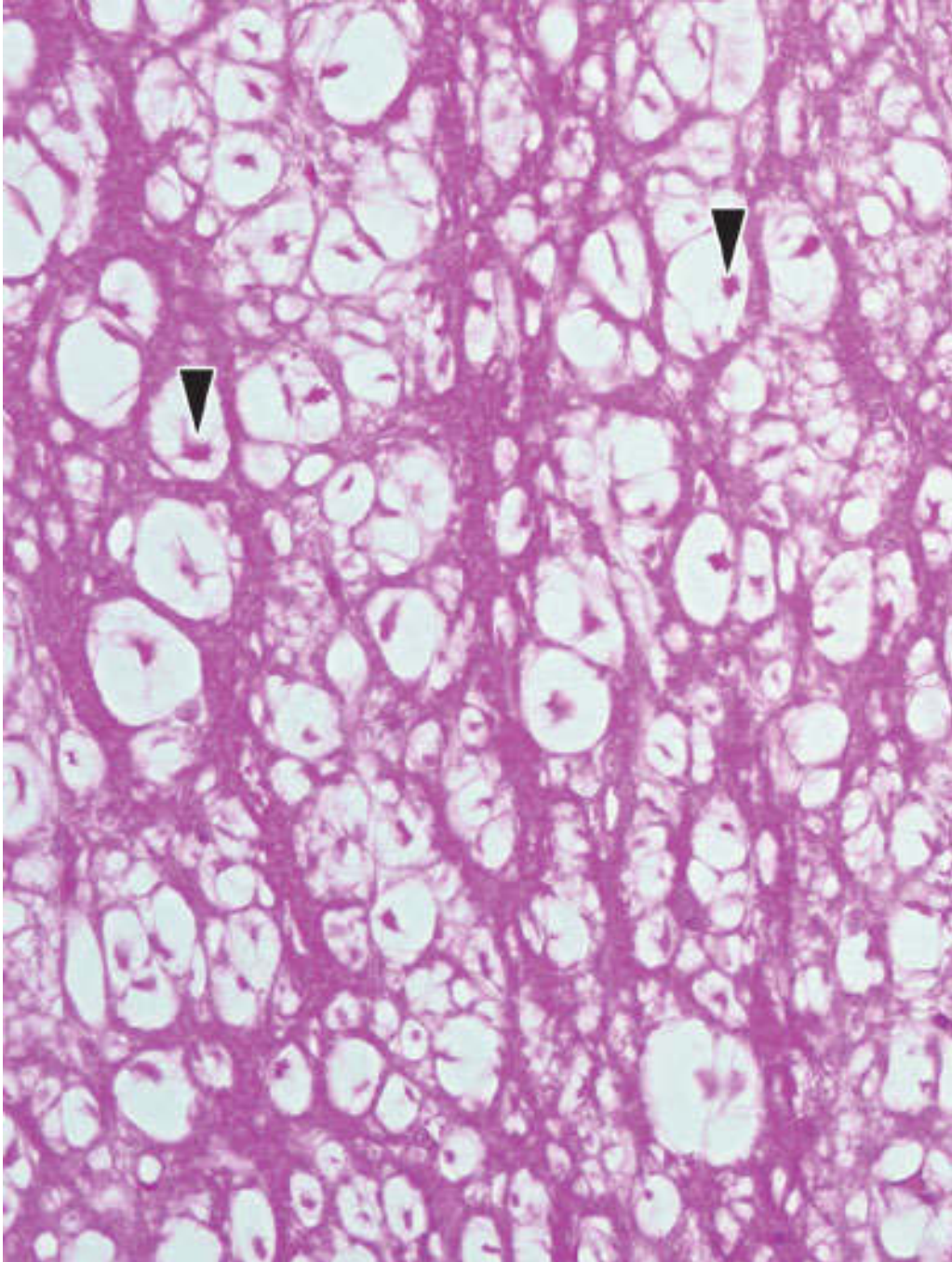
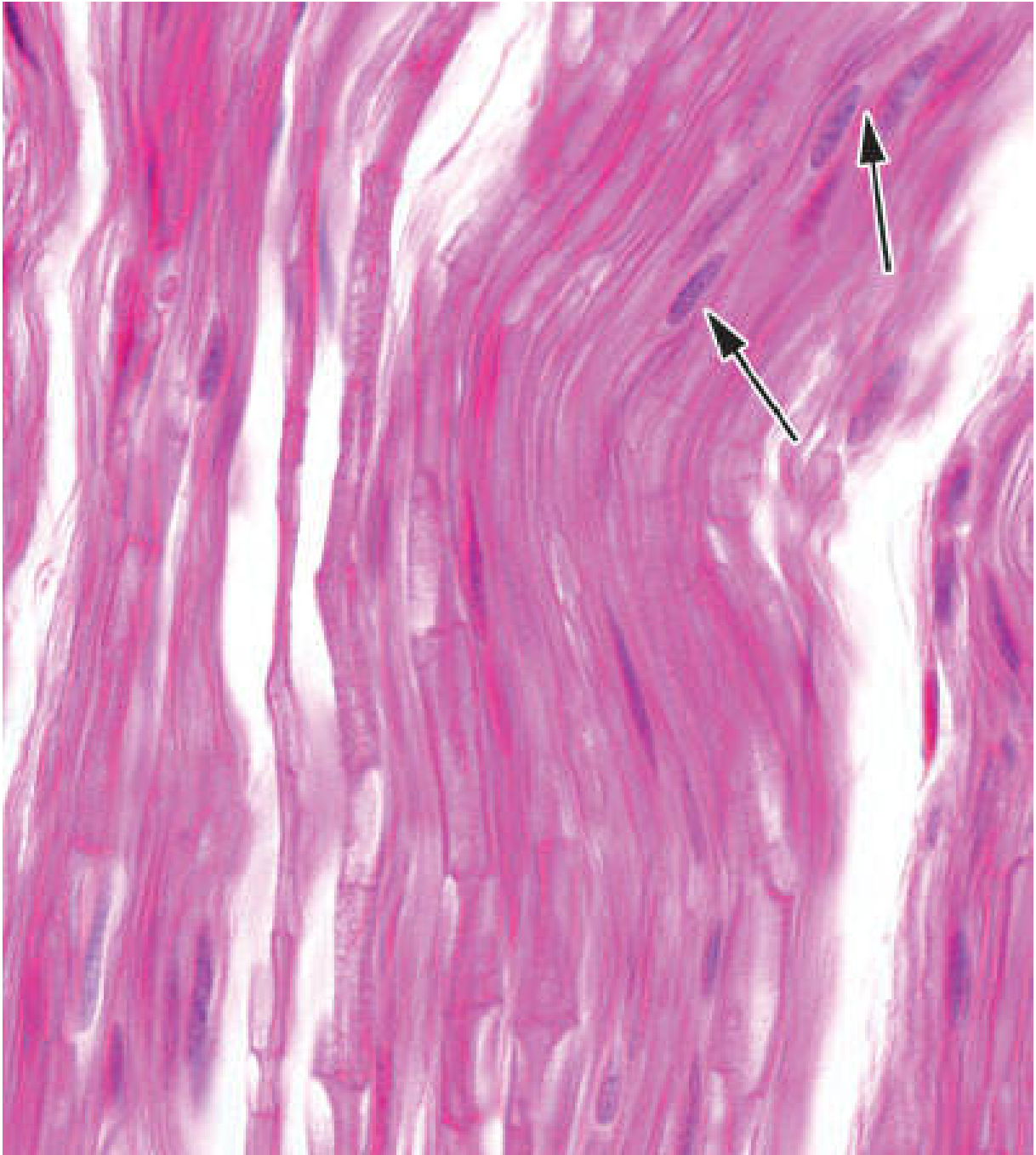
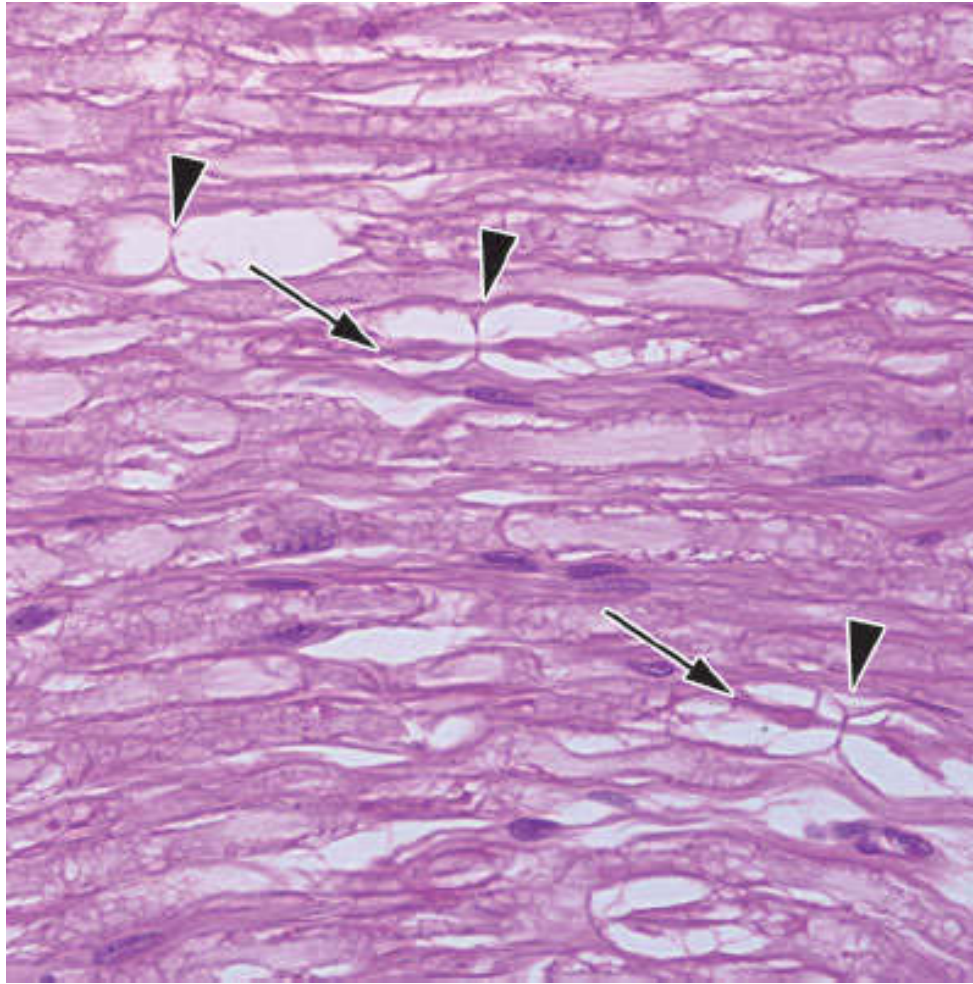
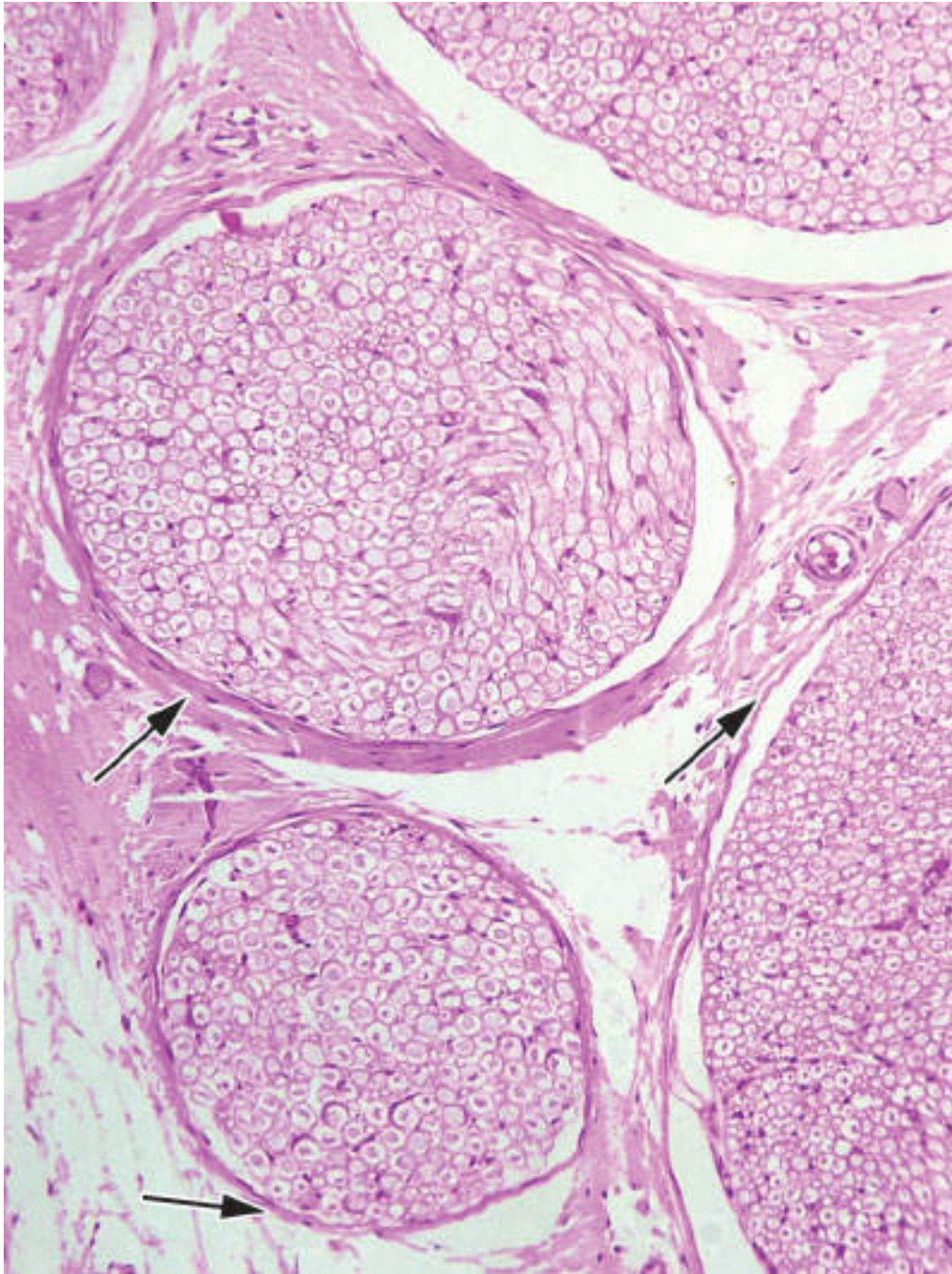
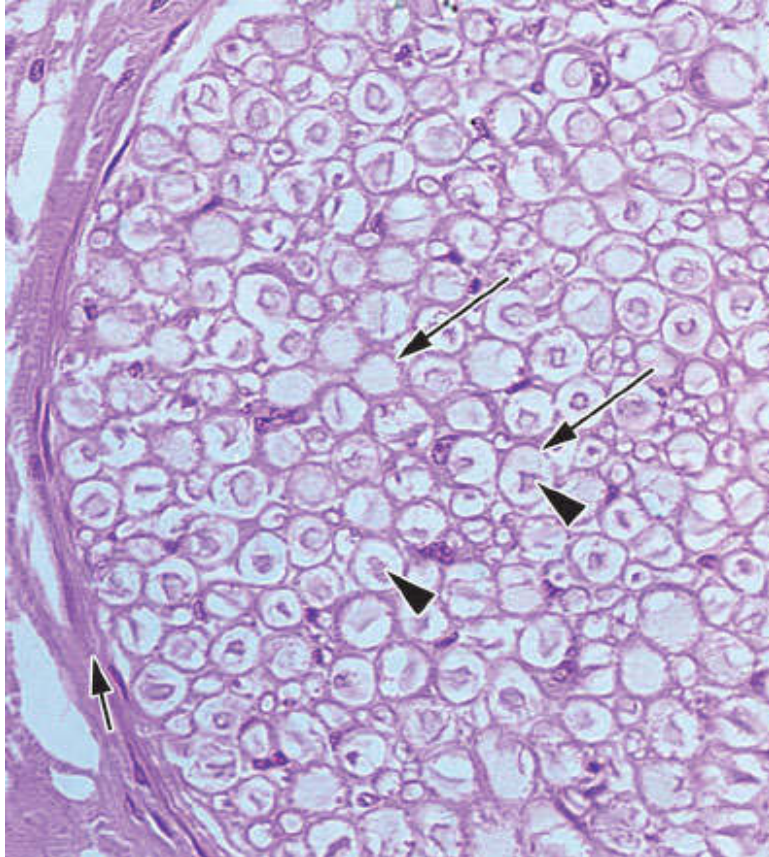
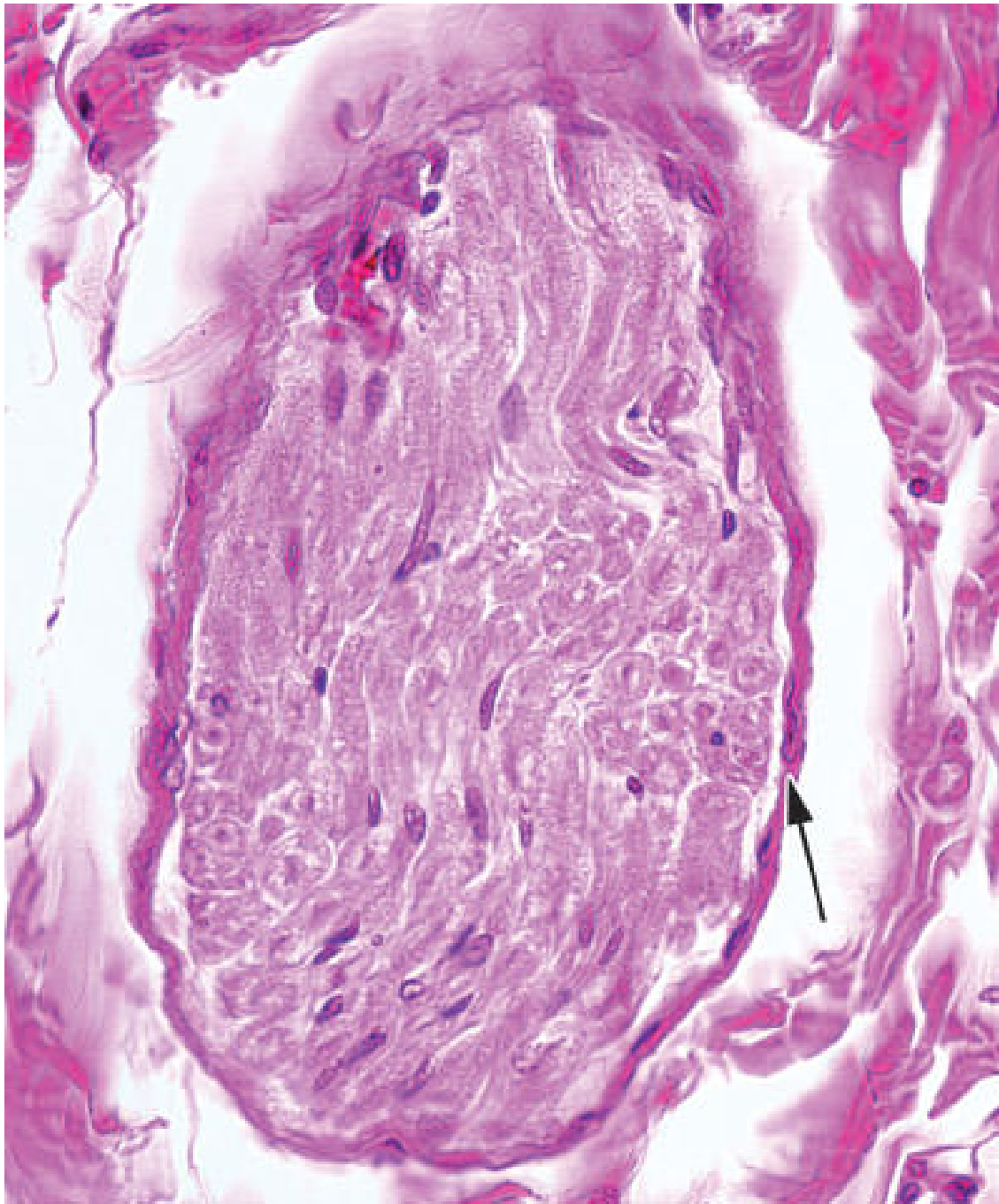
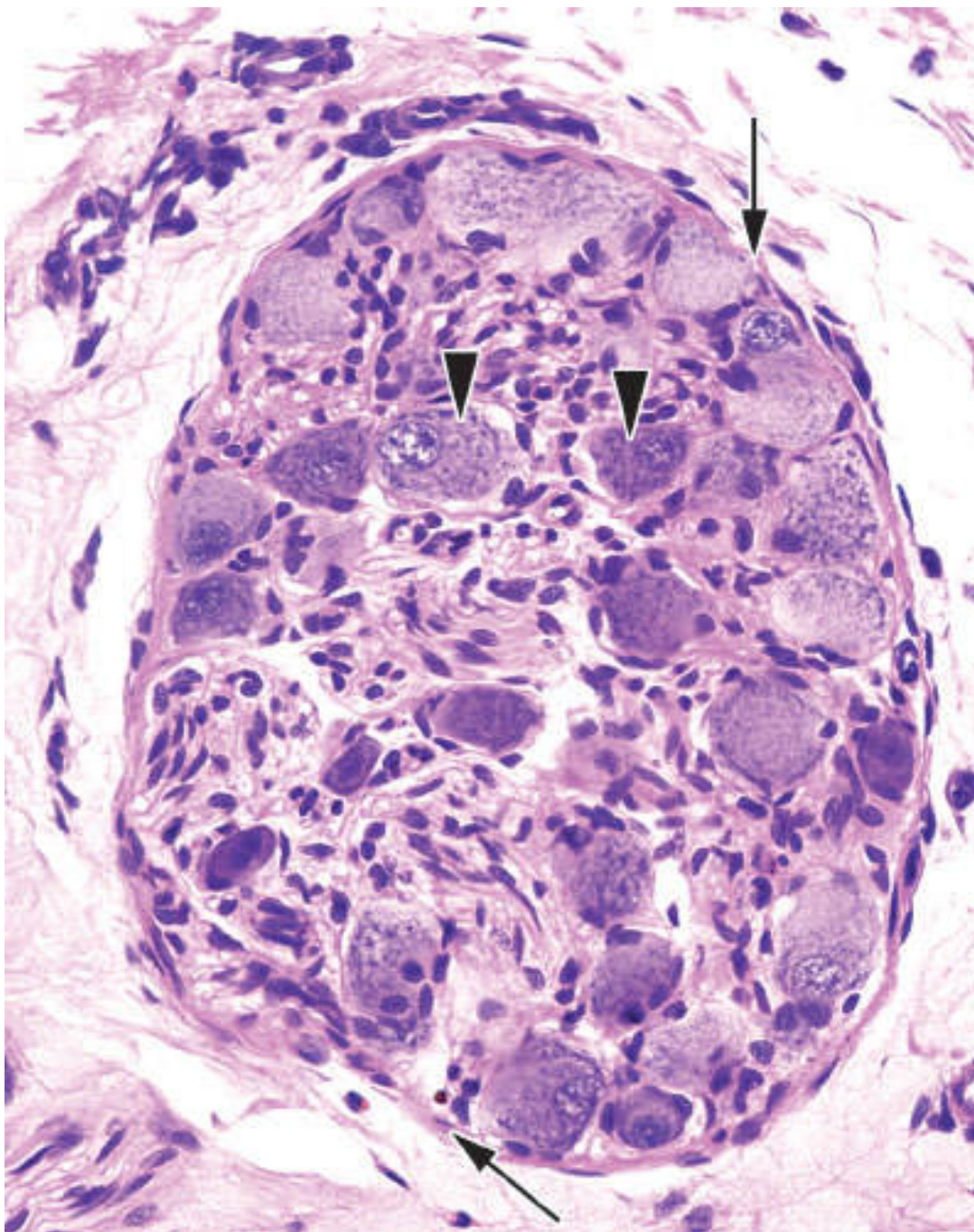
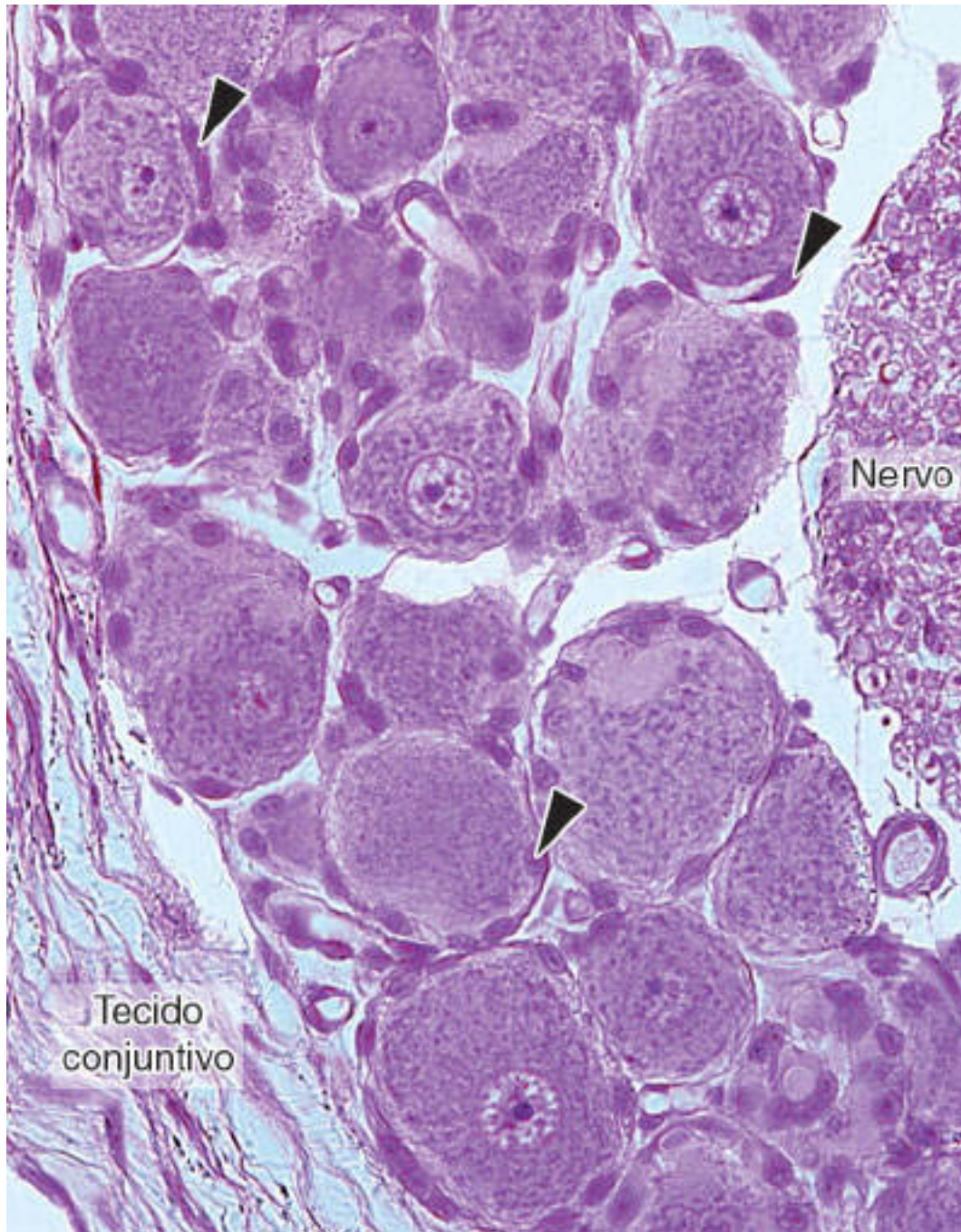
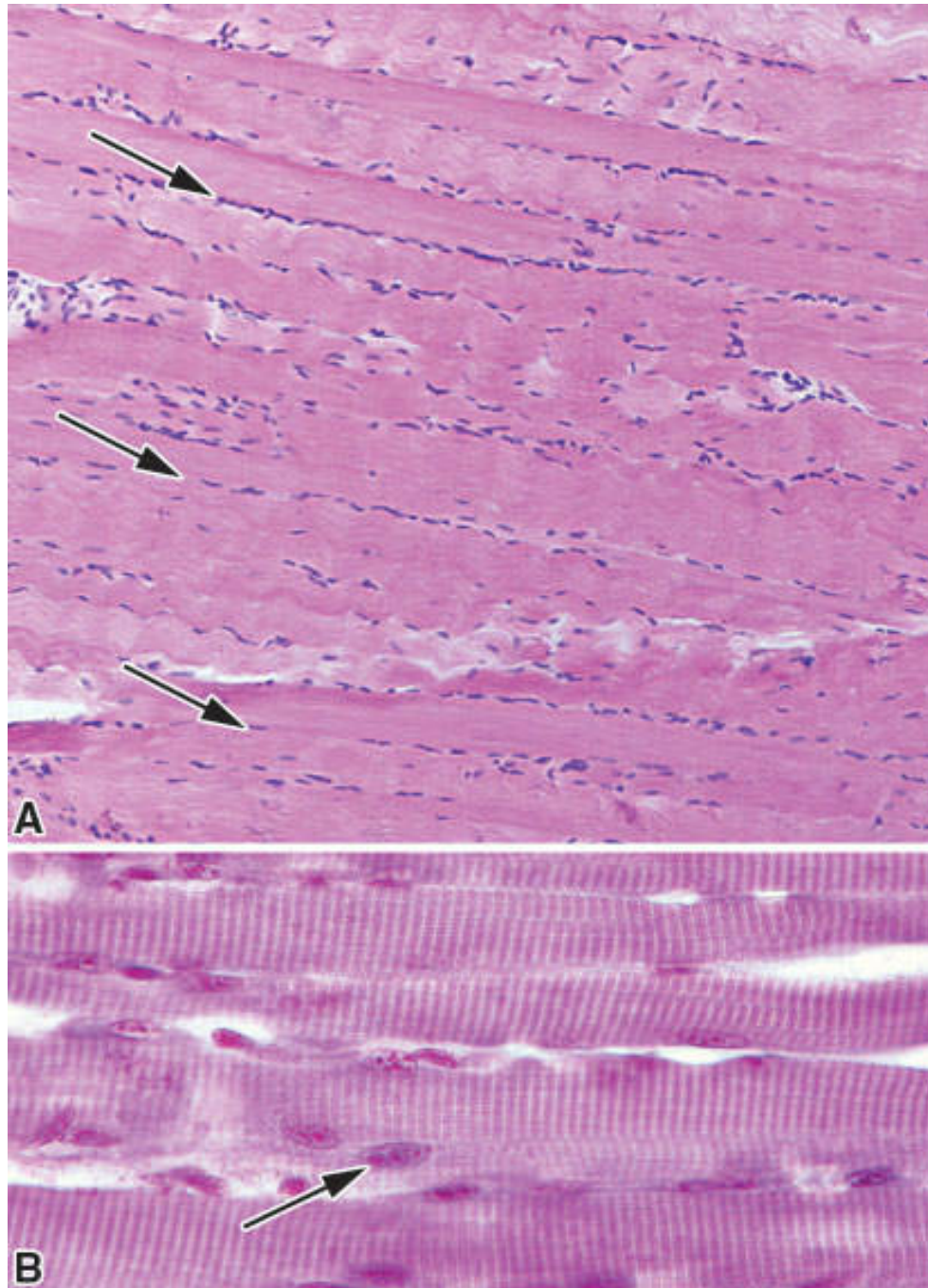
-->

A8.5 A **diáfise** madura é constituída quase inteiramente por osso do tipo **lamelar**, também denominado **secundário** ou **maduro**. A imagem é de um corte transversal do trecho de uma diáfise. O tecido ósseo é formado por conjuntos de delgadas **lamelas ósseas**, que, conforme sua localização e disposição, são chamadas de: **lamelas circunferenciais externas**, na periferia da diáfise; **lamelas circunferenciais internas**, formando a parede interna da diáfise; **lamelas intermediárias** (LI), constituindo pequenos trechos de tecido ósseo na porção intermediária da parede da diáfise; e **sistemas de Havers**, pequenos cilindros formados por lamelas concêntricas de tecido ósseo. Cada cilindro tem um canal central. Os sistemas de Havers se dispõem longitudinalmente à diáfise; portanto, nesta imagem, estão sendo observados em secções transversais. Há

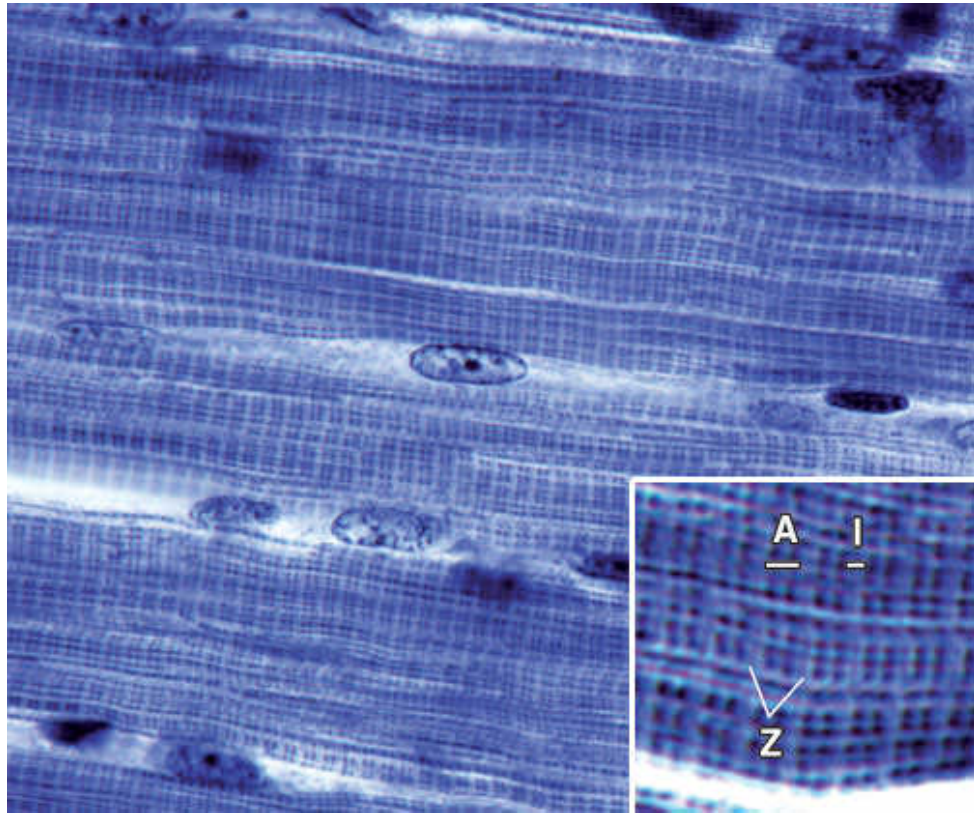
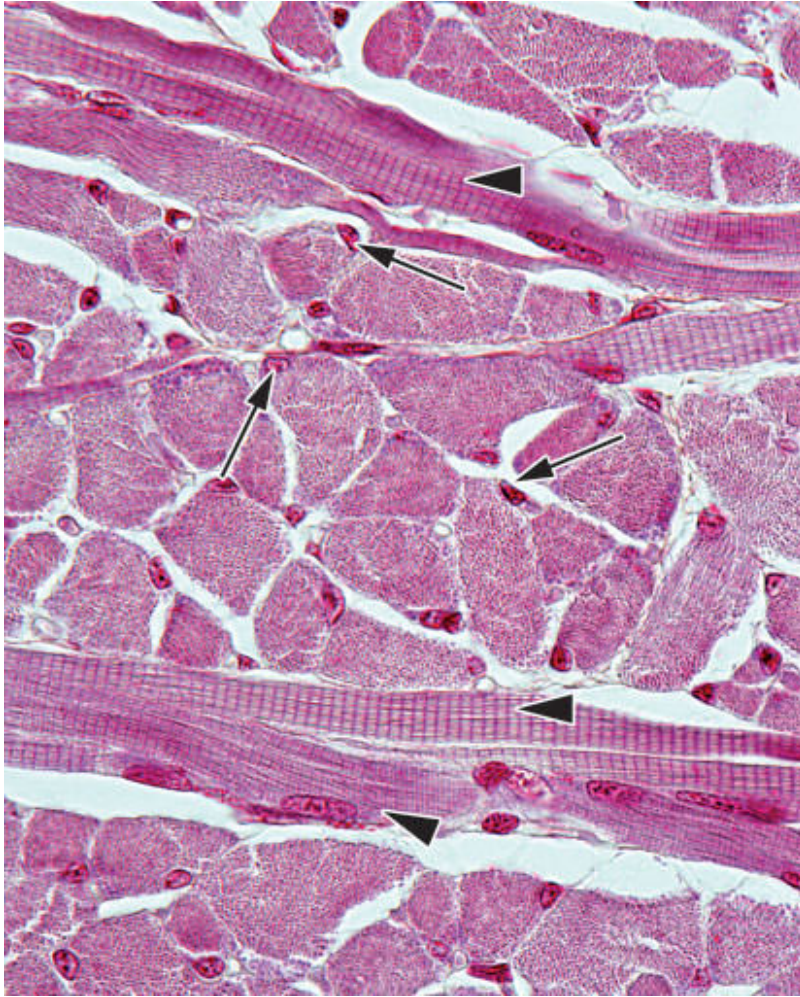
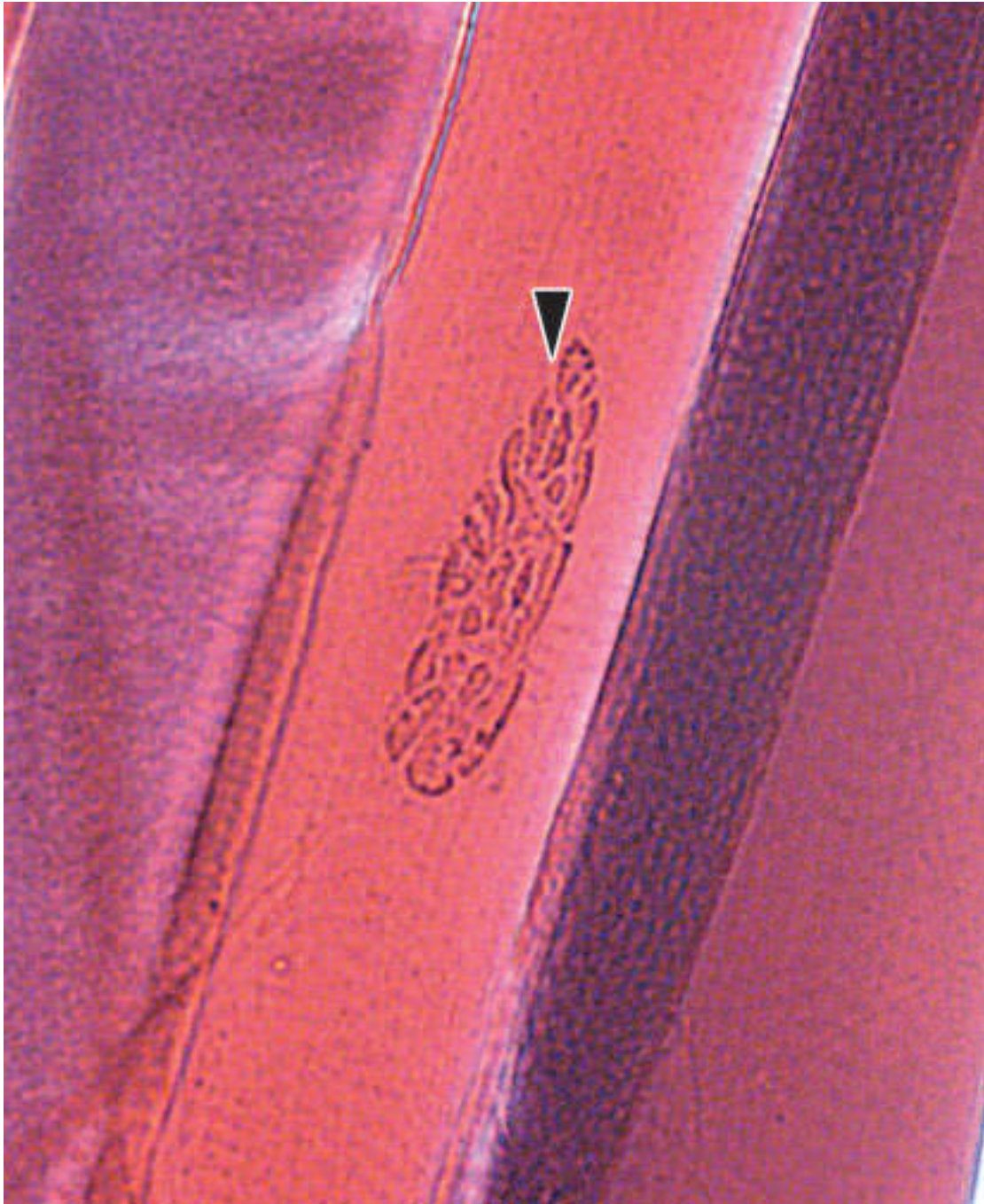
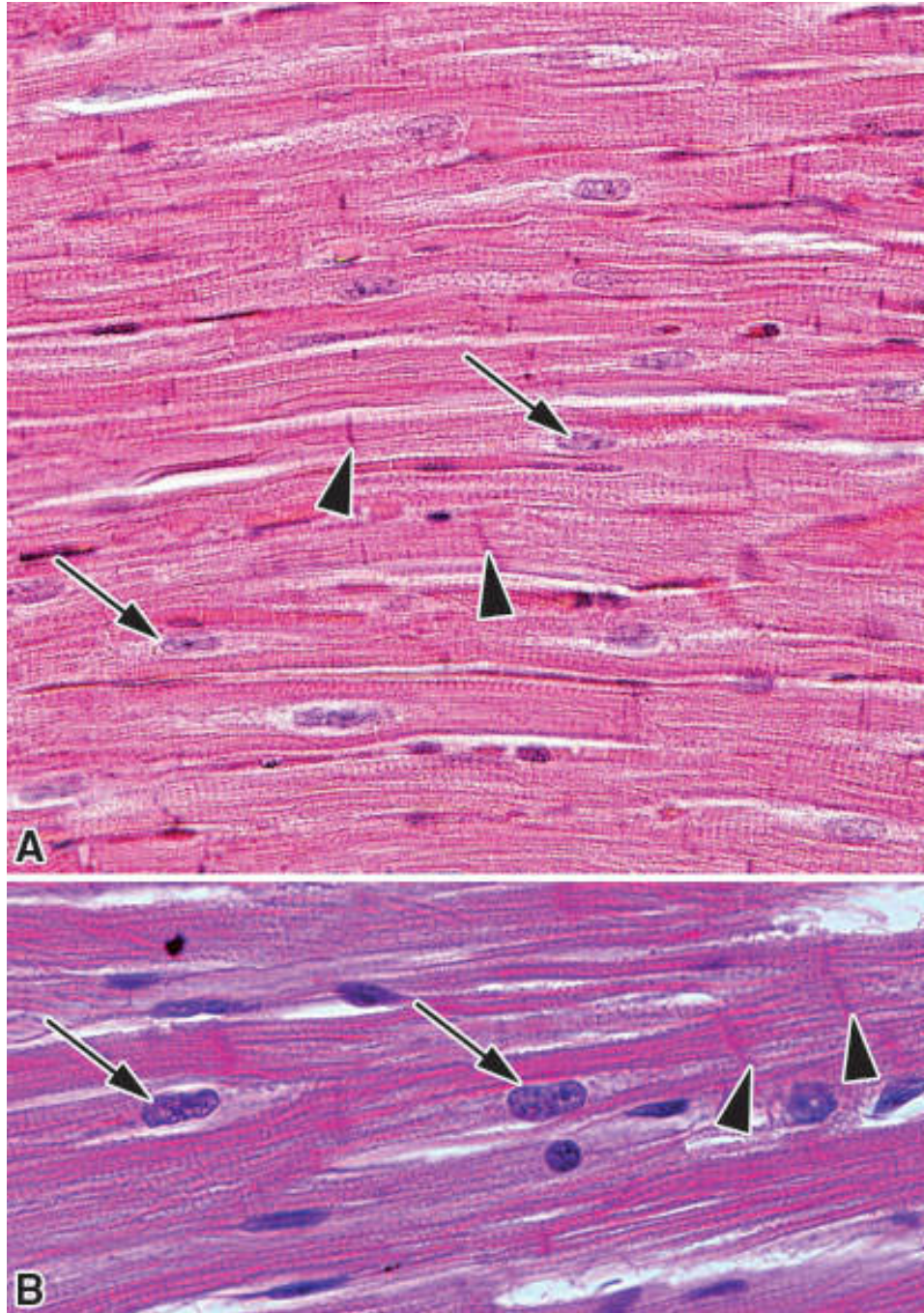
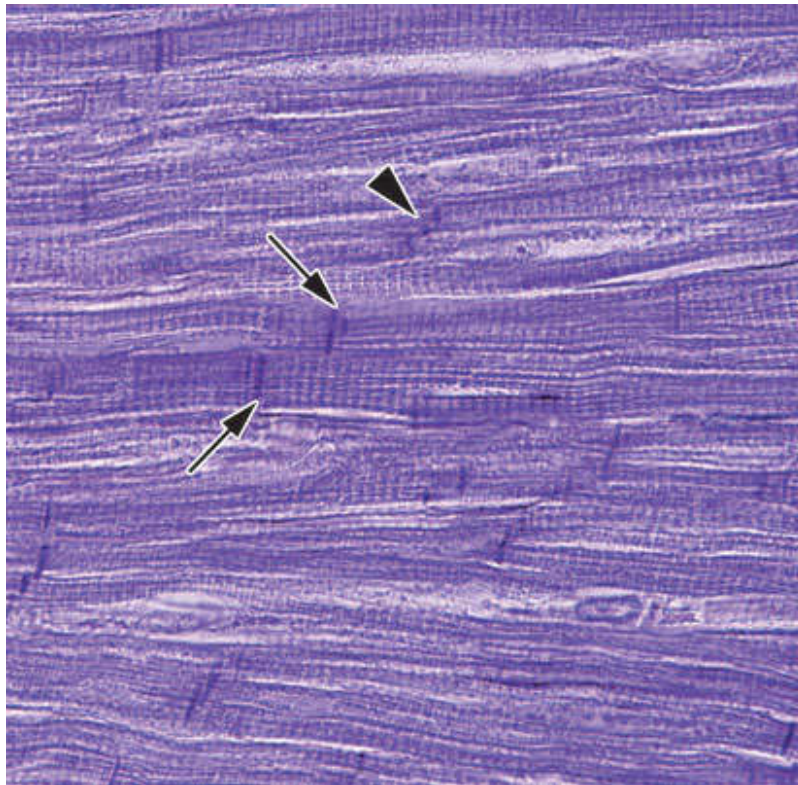
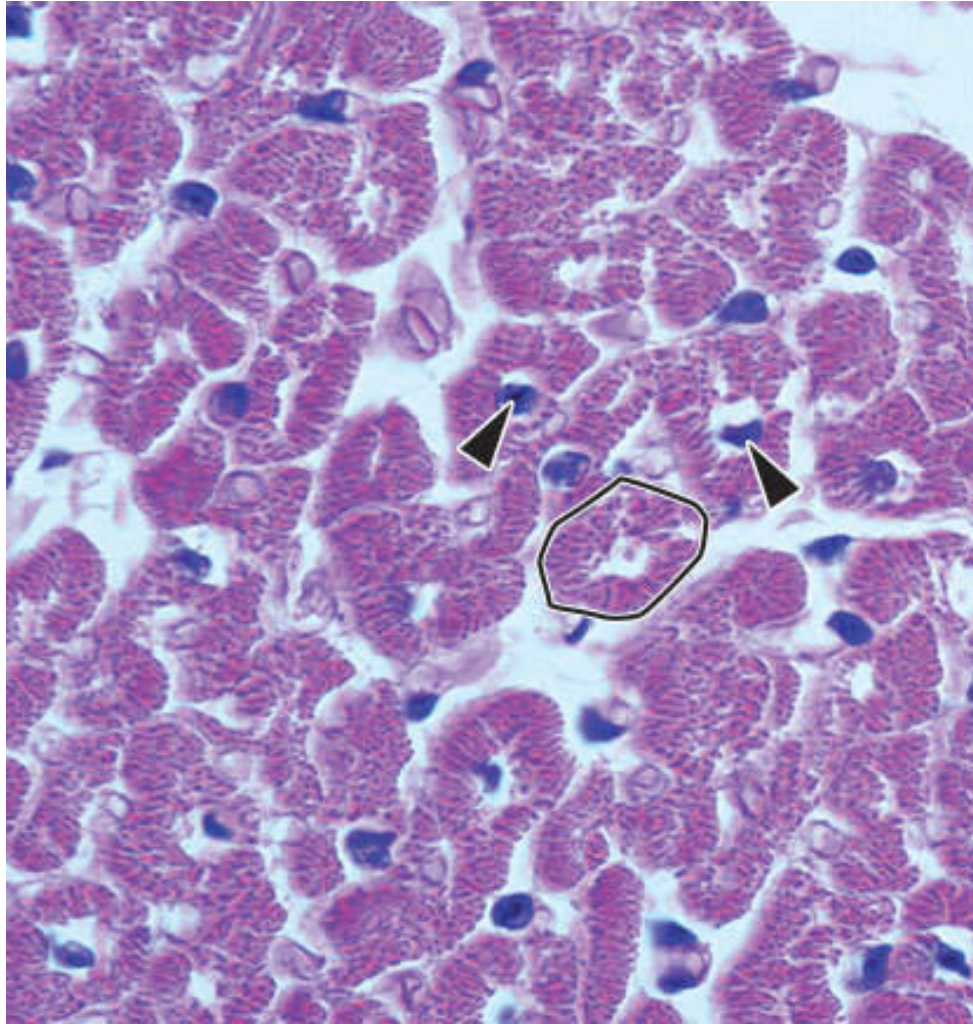
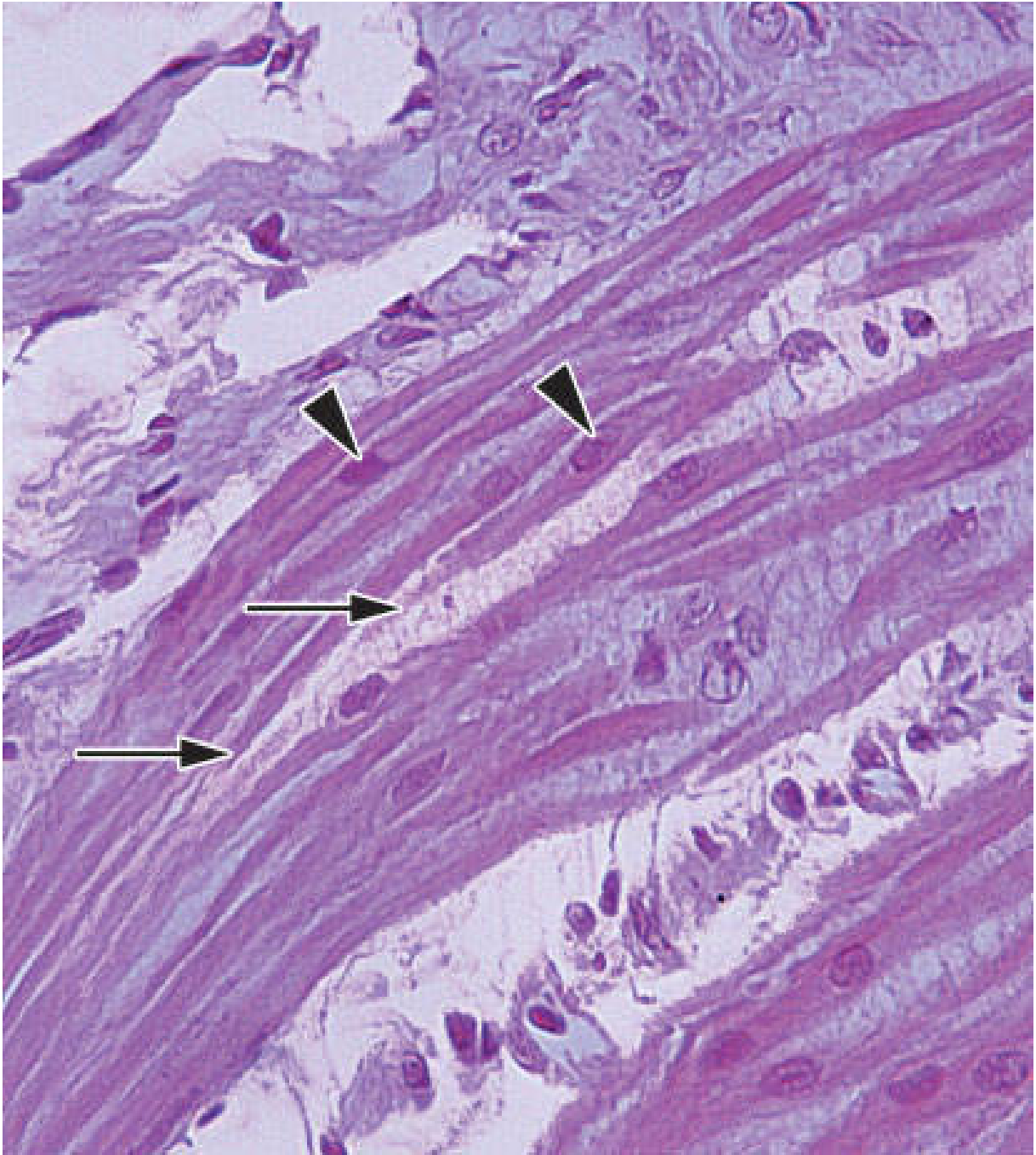
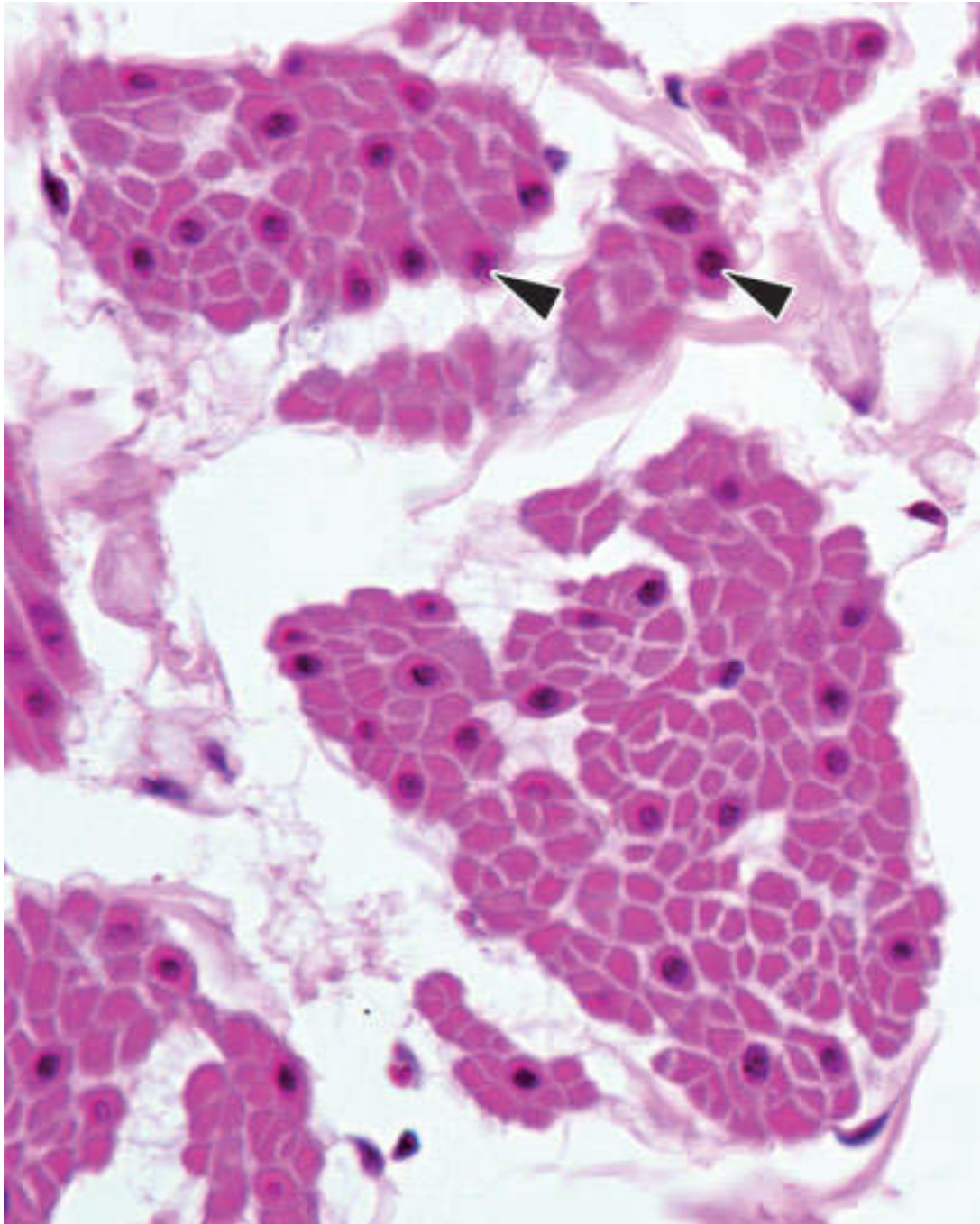
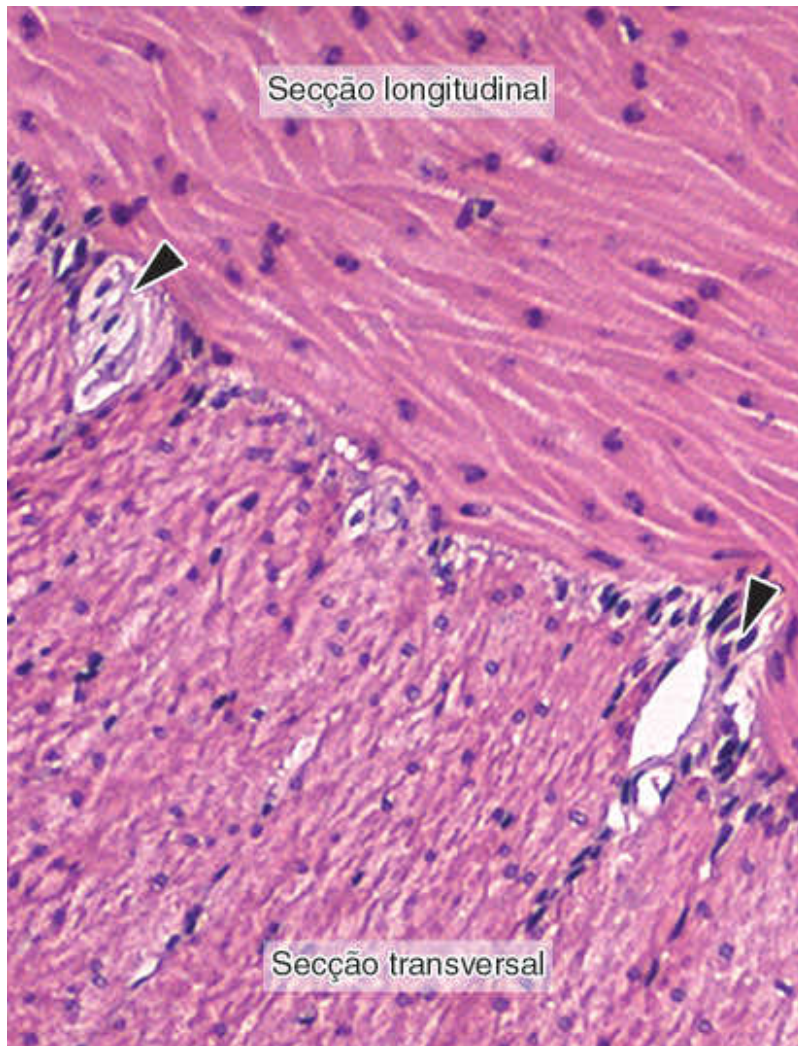
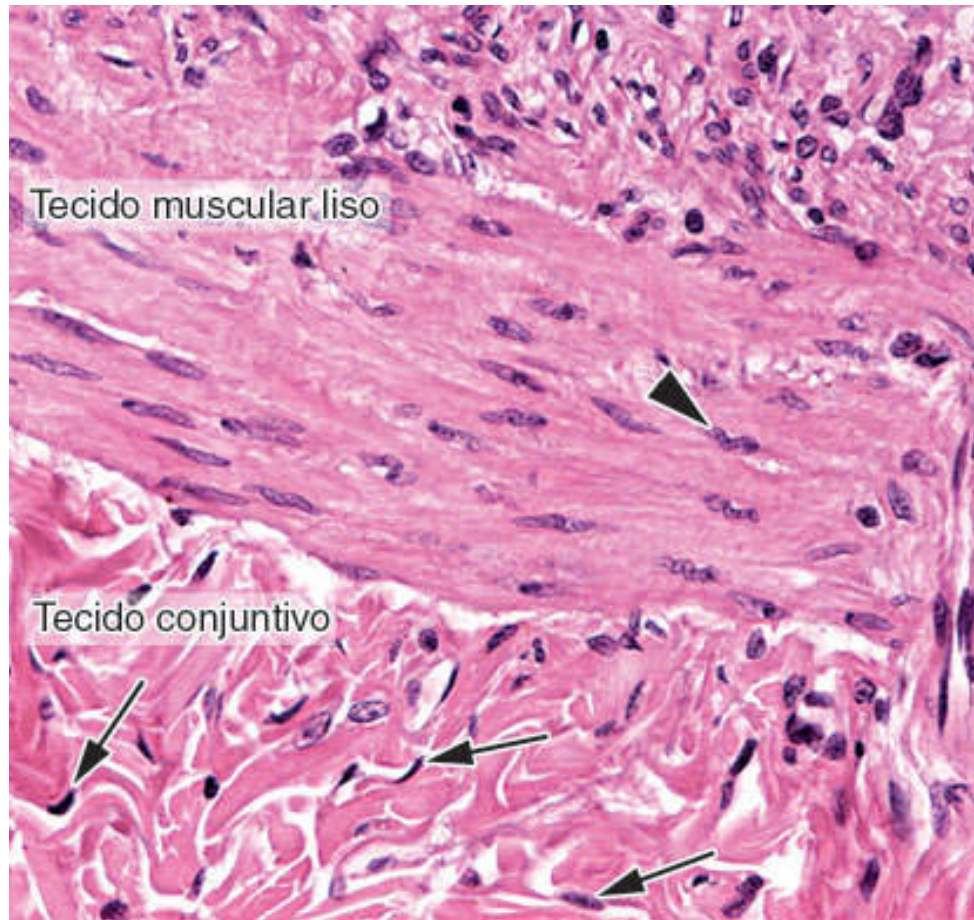
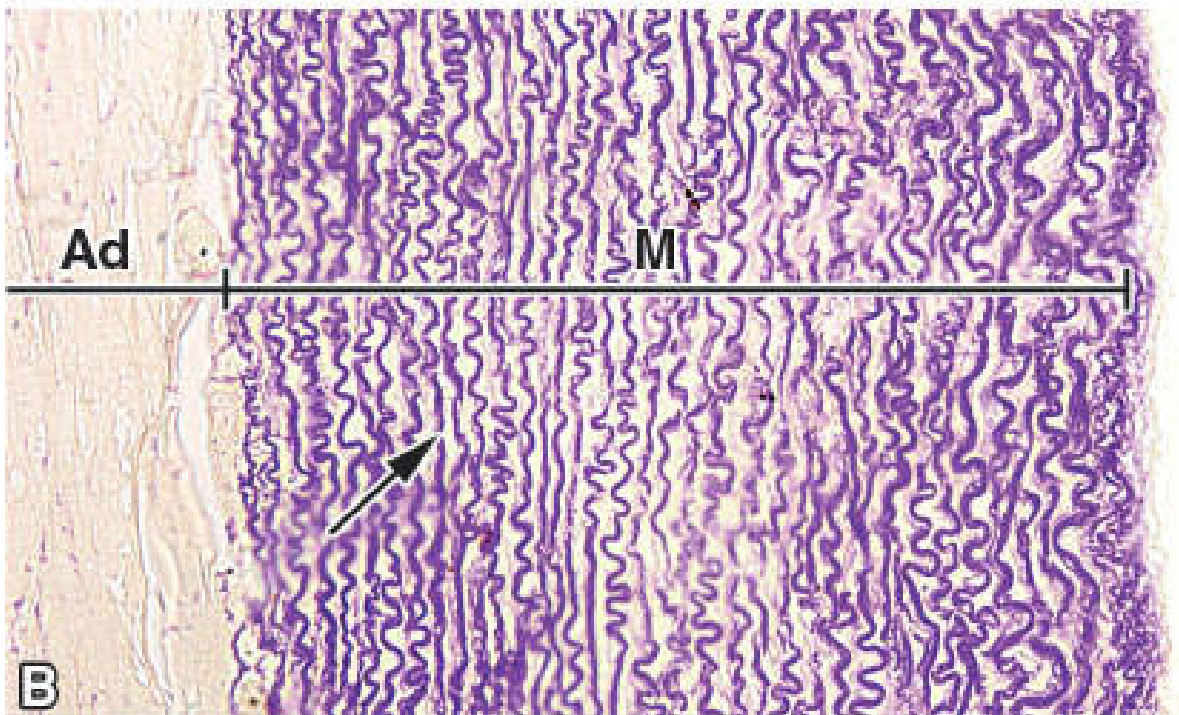
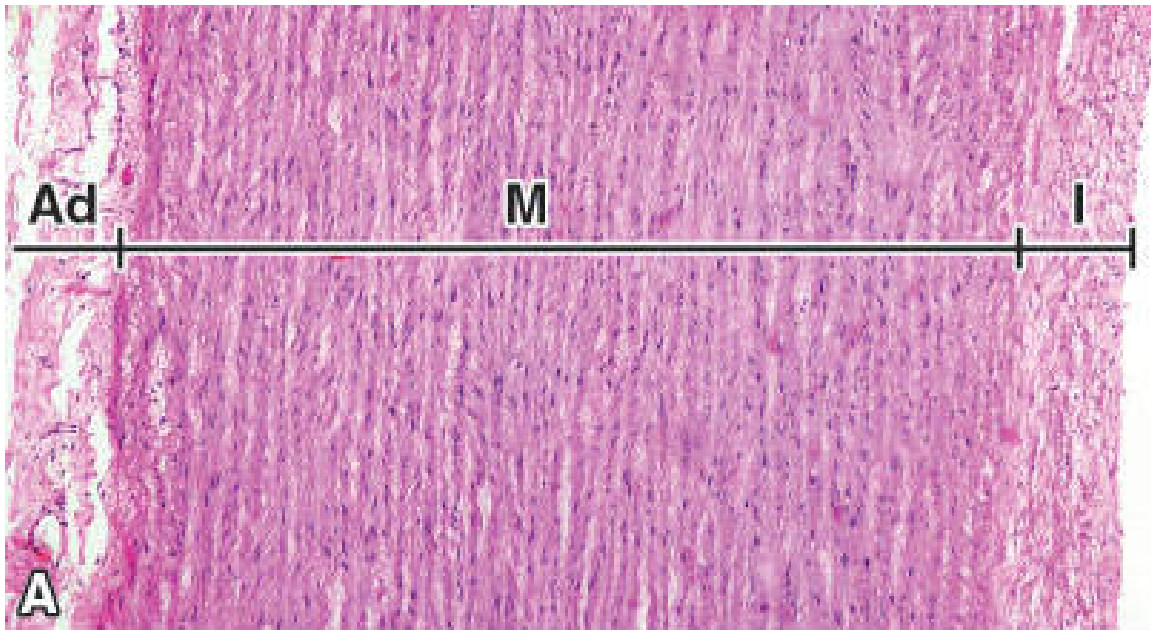
túneis no interior do tecido ósseo denominados **canais de Volkmann** (*pontas de seta*), que contêm vasos sanguíneos que comunicam a superfície externa ou interna e o centro da diáfise. (Schmorl. Pequeno aumento.)

A8.6 Sistemas de Havers em uma secção transversal de diáfise madura. Há cinco sistemas de Havers nesta imagem, seccionados transversalmente. São reconhecíveis pelo arranjo concêntrico de lamelas ósseas e de osteócitos em torno de um canal central – o **canal de Havers**. Os sistemas de Havers são envolvidos por pequenos trechos de conjuntos de lamelas ósseas que fazem parte do **sistema de lamelas intermediárias**. (Schmorl. Médio aumento.)

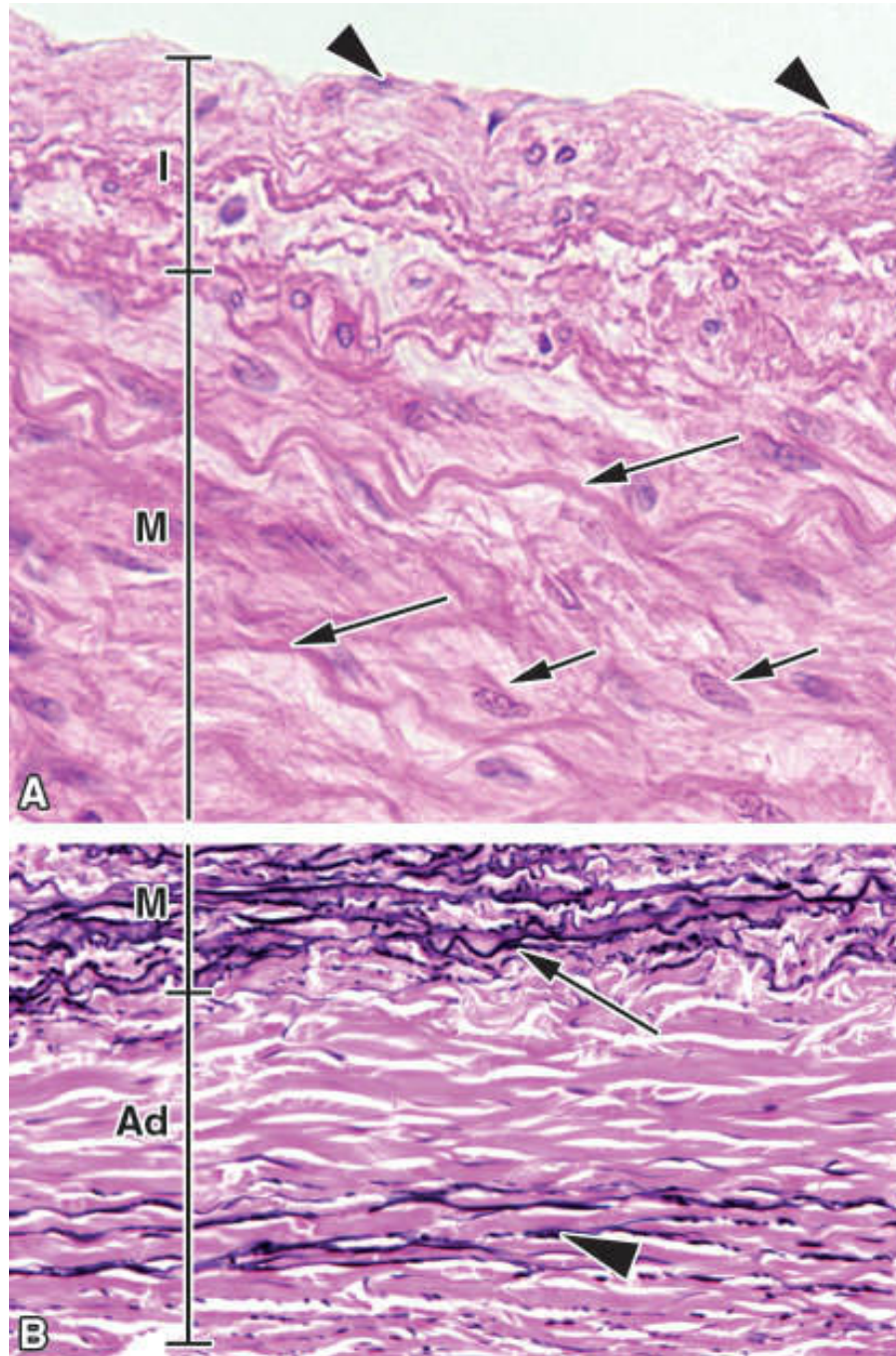
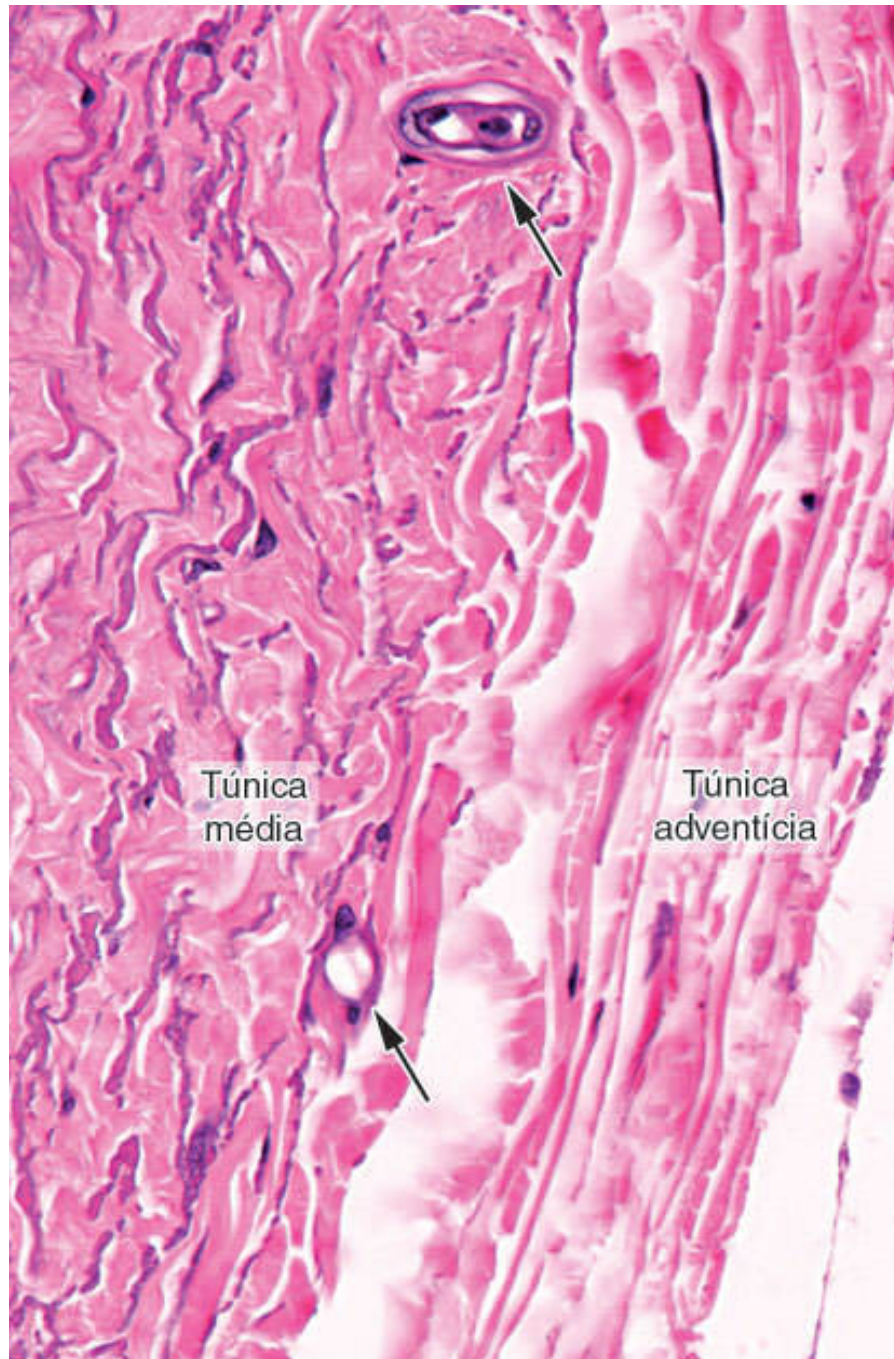
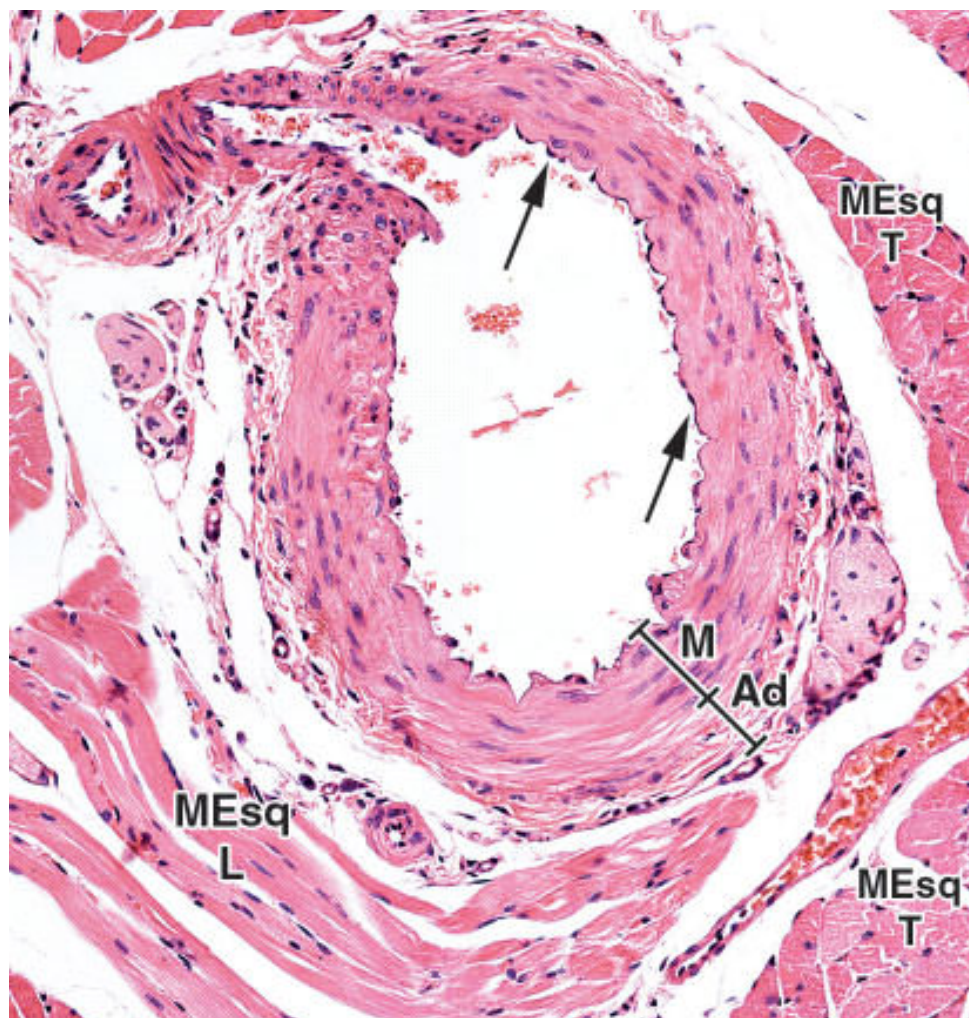
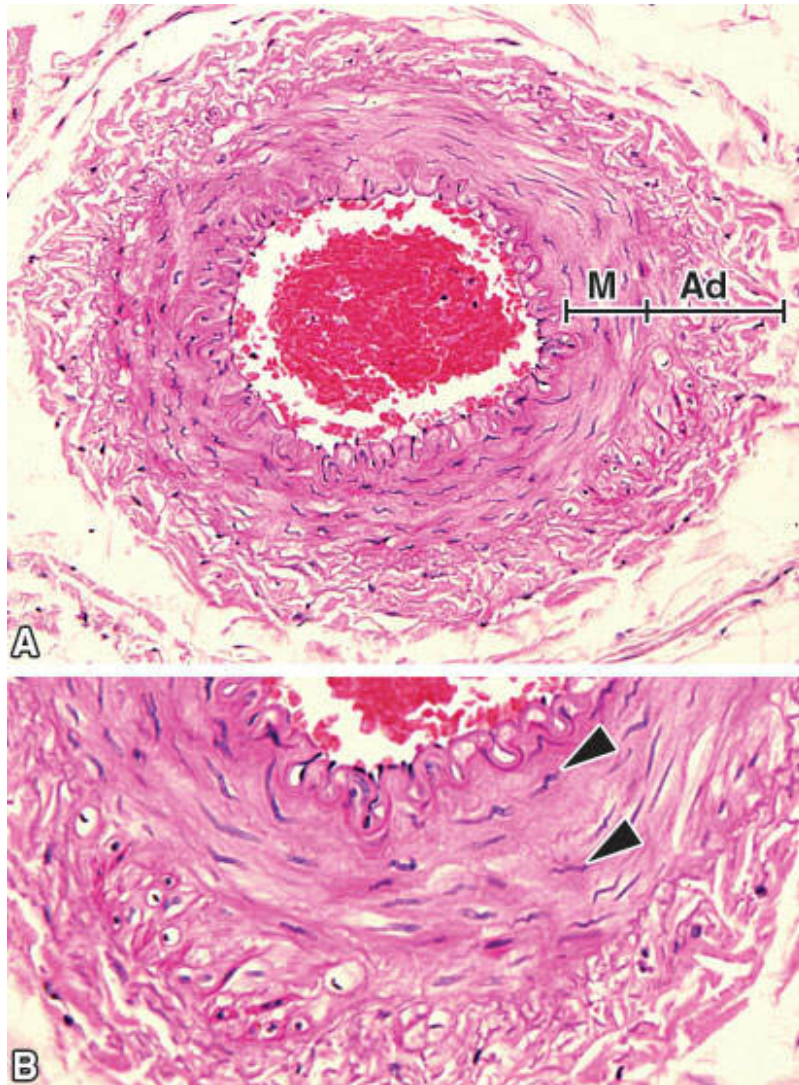
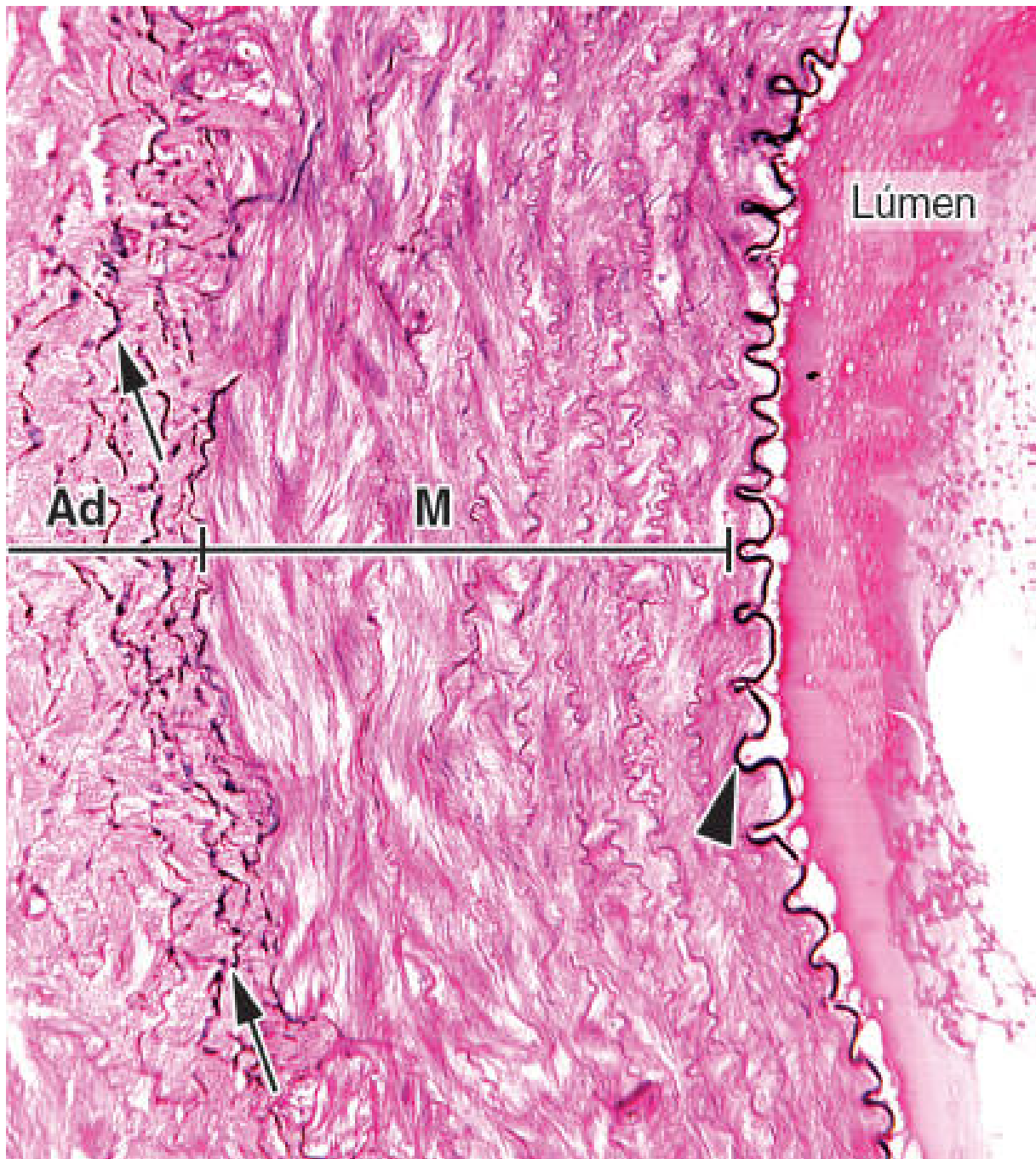
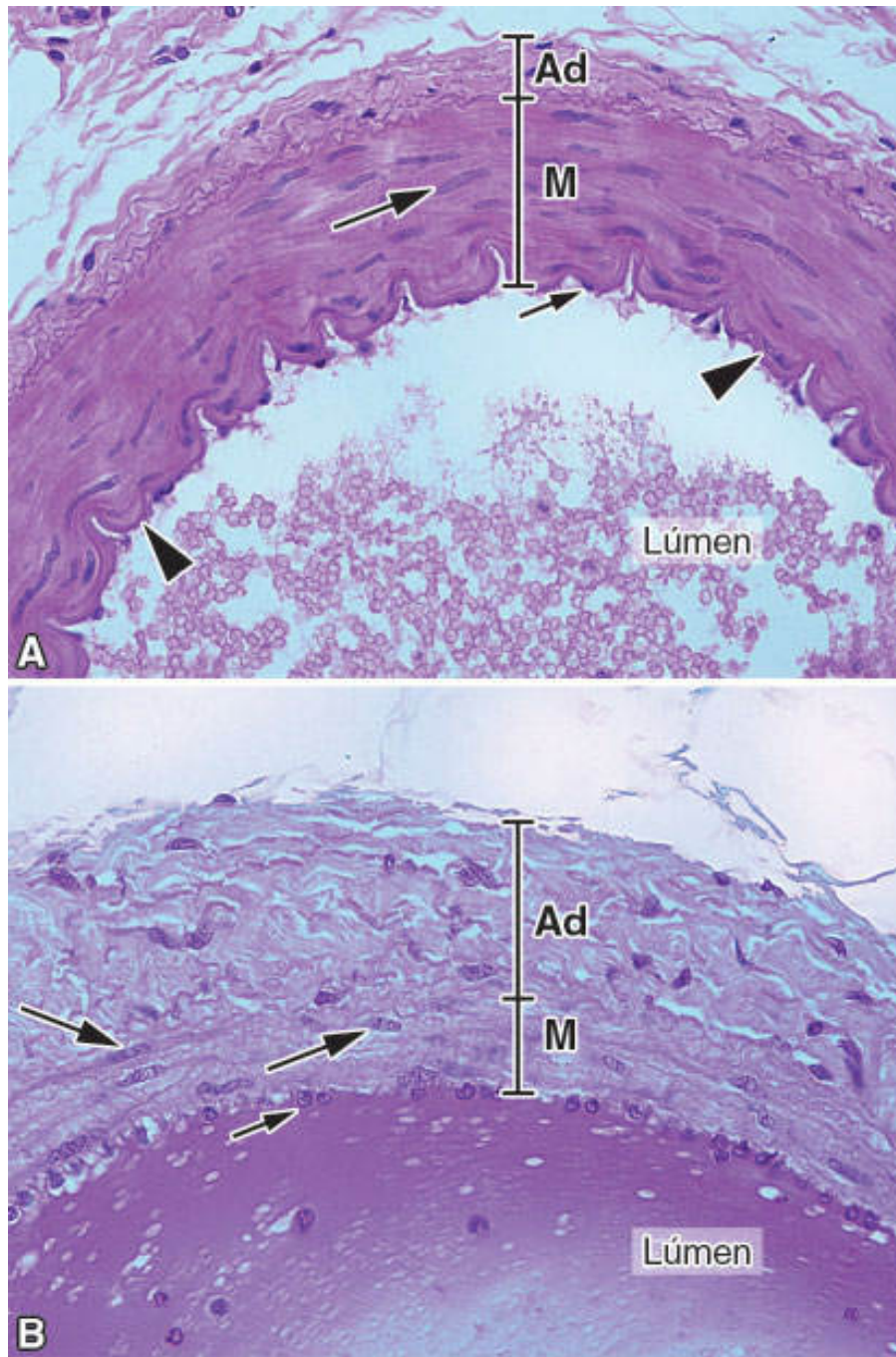
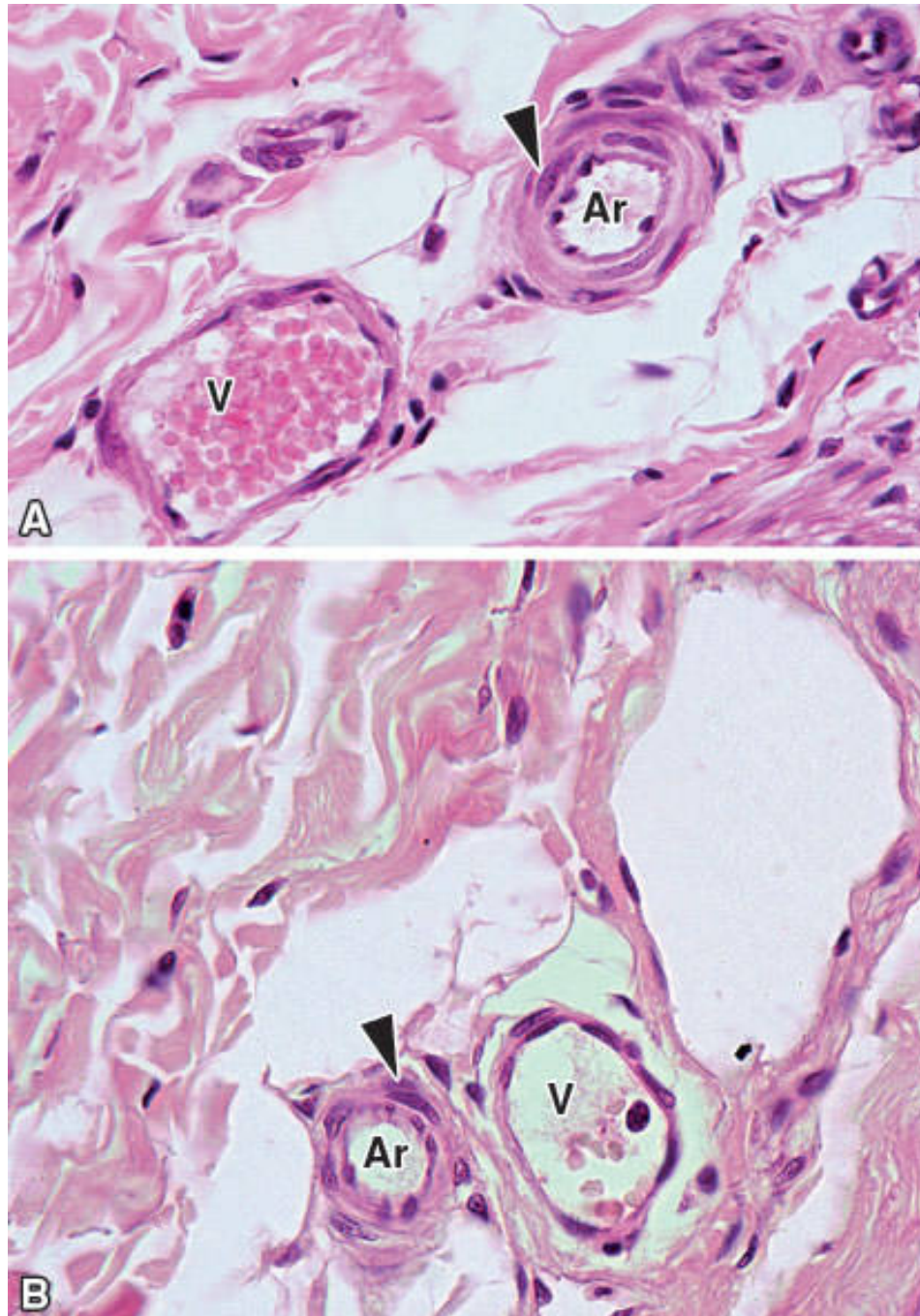
-->

A8.7 Sistema de Havers em secção transversal. Pode-se observar que esse sistema é formado por três **lamelas ósseas** numeradas de **1** a **3**. Os osteócitos situam-se nos limites entre lamelas adjacentes. É possível observar (*em marrom-escuro*) inúmeros **canalículos ósseos**, pequenos túneis que, no osso vivo, são

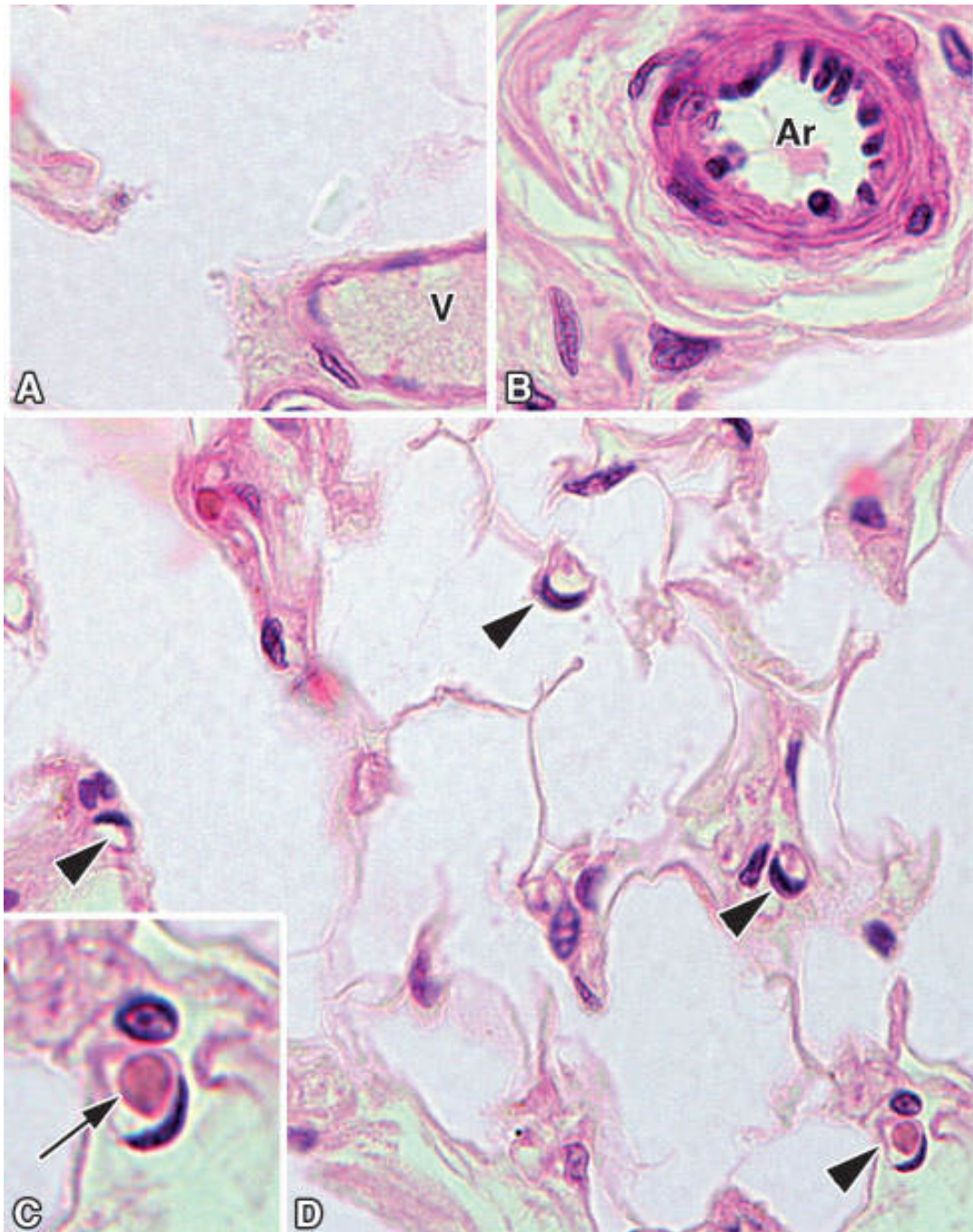
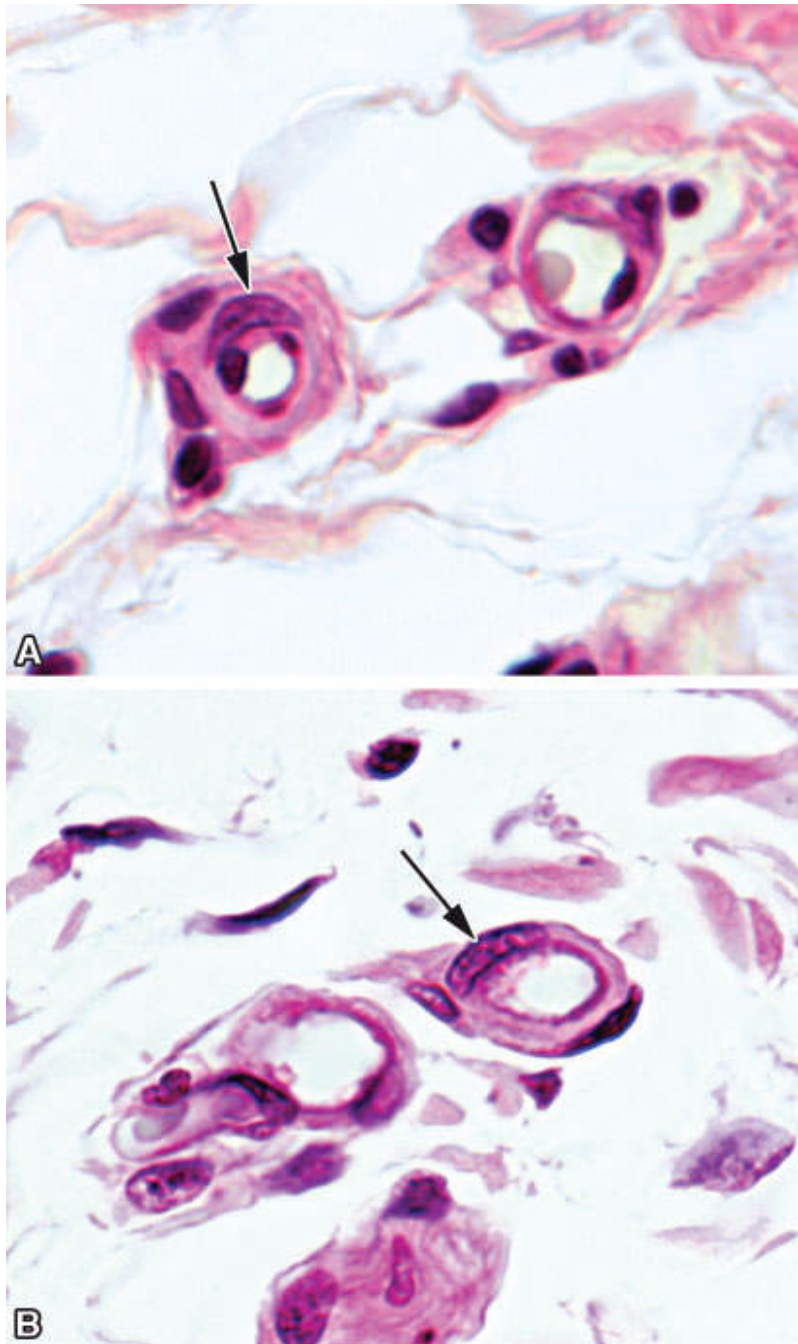
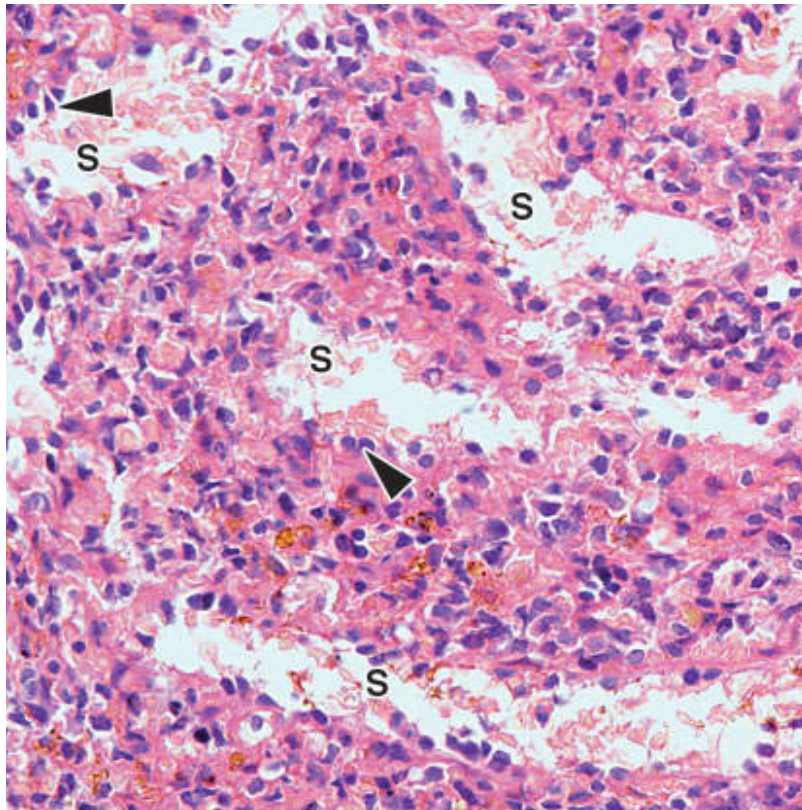
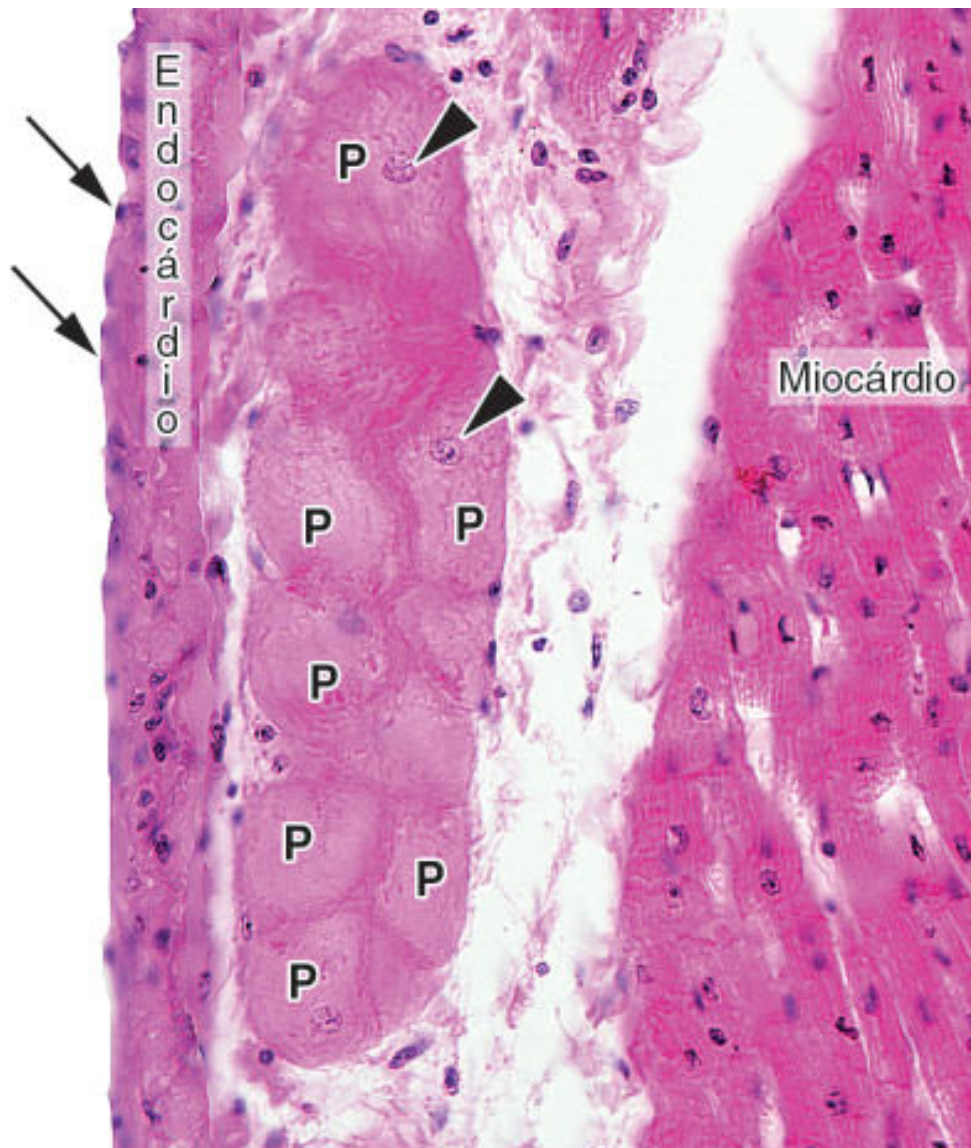
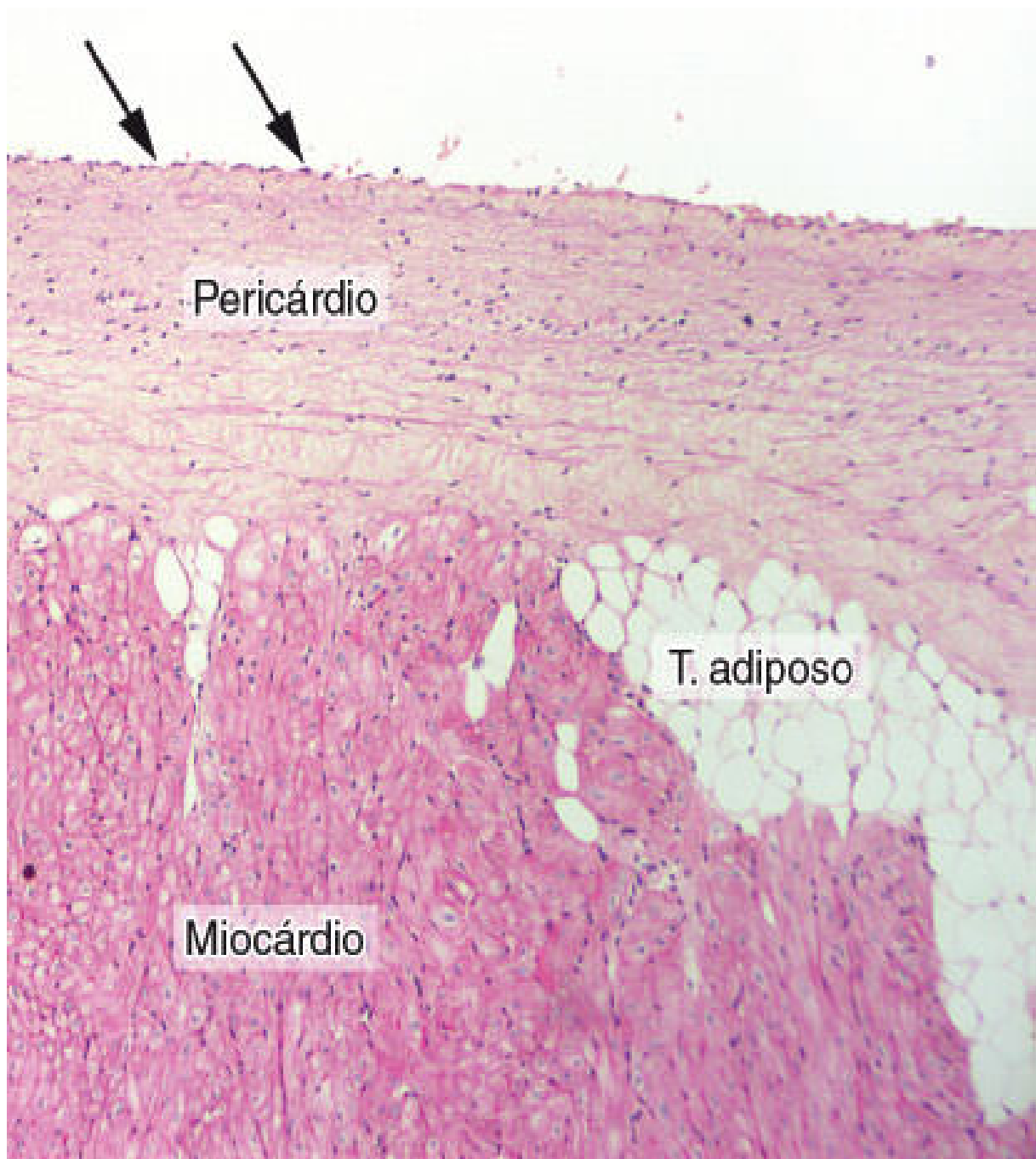
preenchidos por prolongamentos dos osteócitos e por plasma. (Preparação por desgaste. Grande aumento.)

A8.8 Diáfise madura em corte longitudinal. Neste pequeno trecho da parede, uma diáfise pode ser observada externamente à camada de **periósteo** (em parte descolada da superfície óssea devido a artefato de técnica). Em torno do periósteo há músculo esquelético (ME). Internamente na diáfise, revestindo o canal medular, situa-se o **endósteo**, uma camada de osteoblastos que é muito mais delgada que o periósteo. MH: medula óssea hematogênica. (HE. Médio aumento.)

A8.9 No primeiro estágio da **ossificação intramembranosa** (vista em uma cabeça de feto de roedor), há uma condensação de **células mesenquimais** que confluem para um pequeno **centro de ossificação** (delimitado por *pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

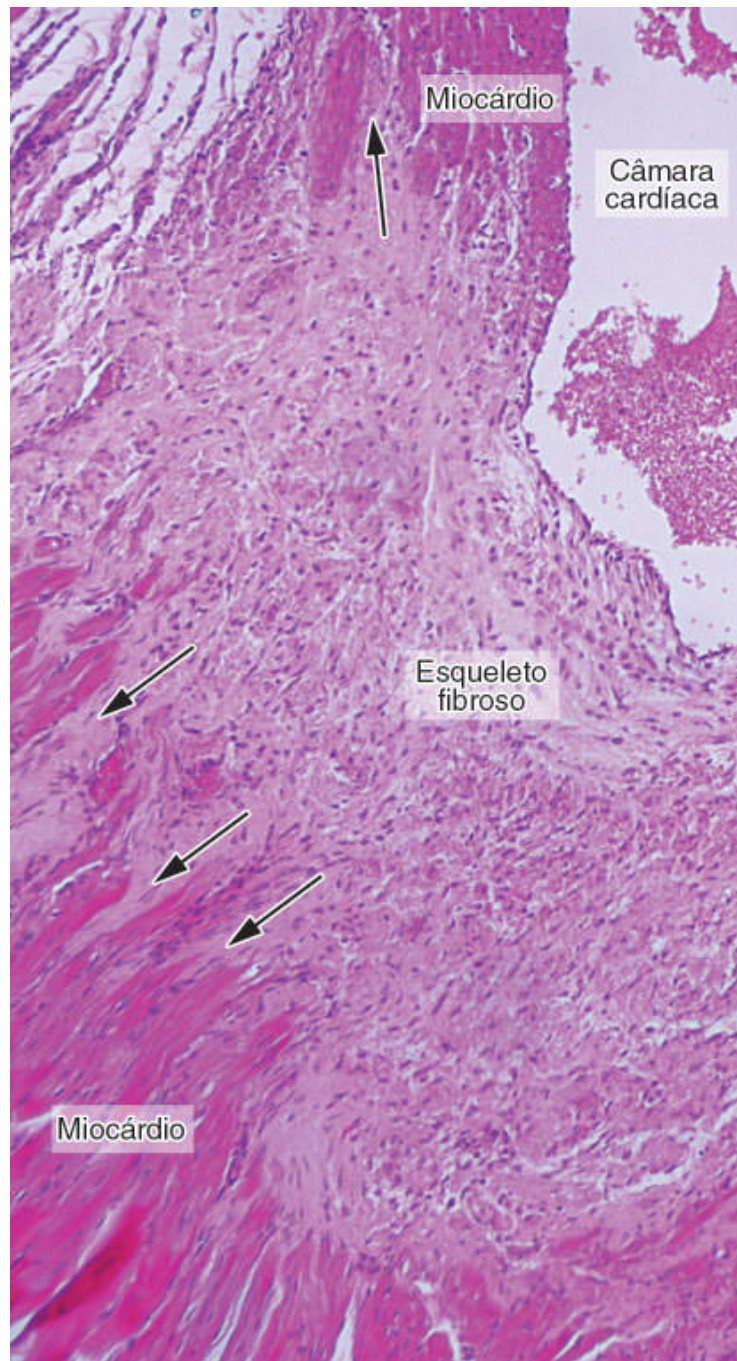
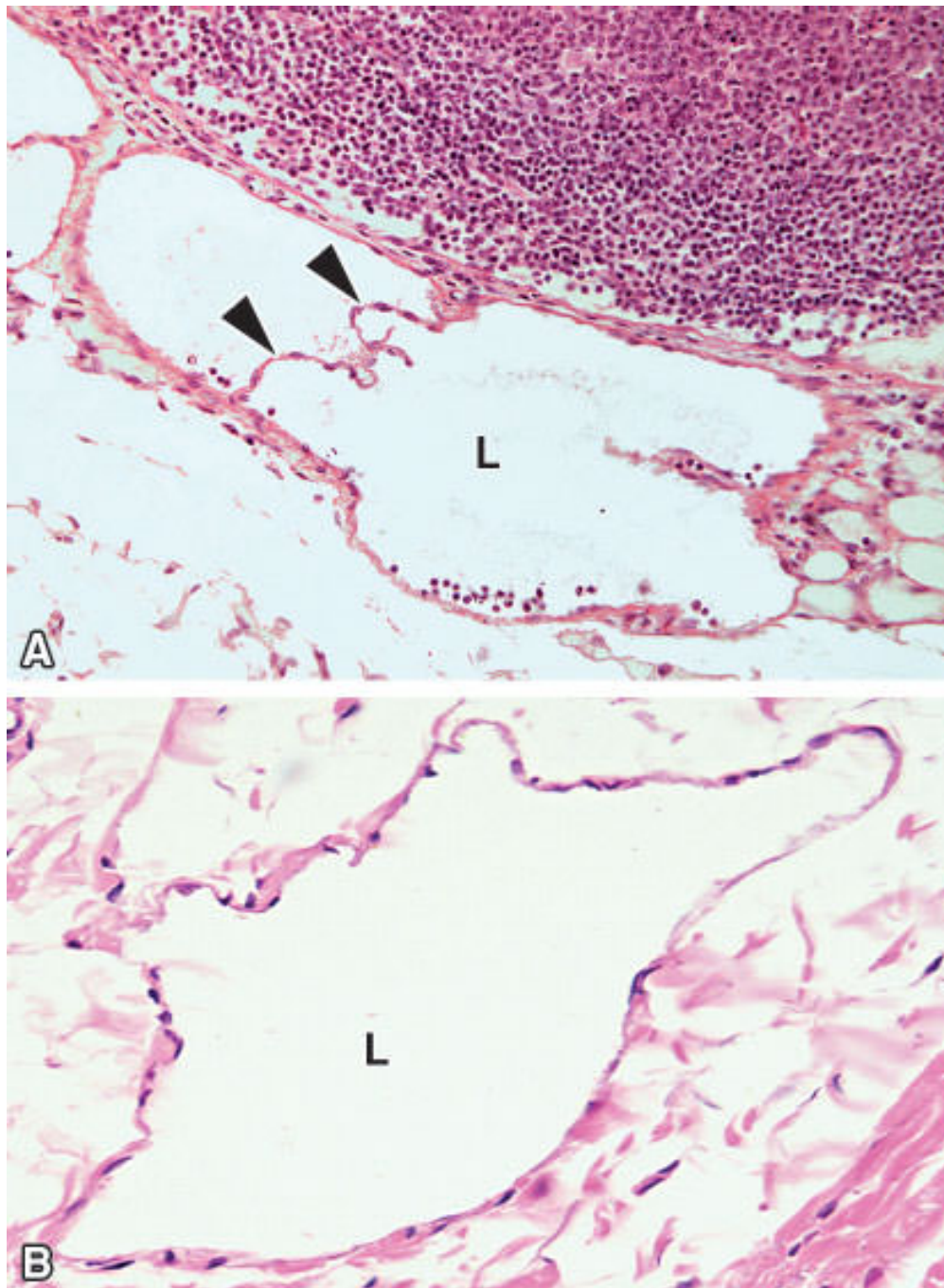
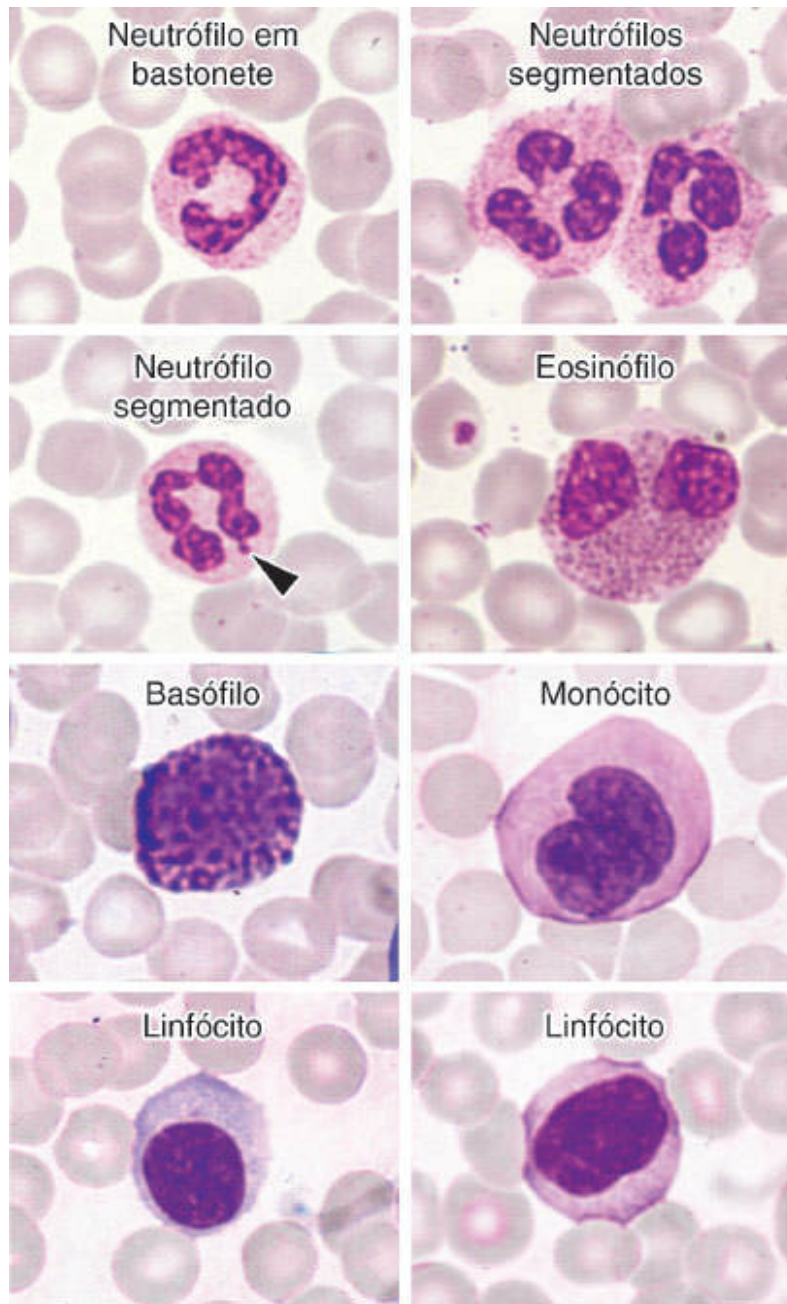
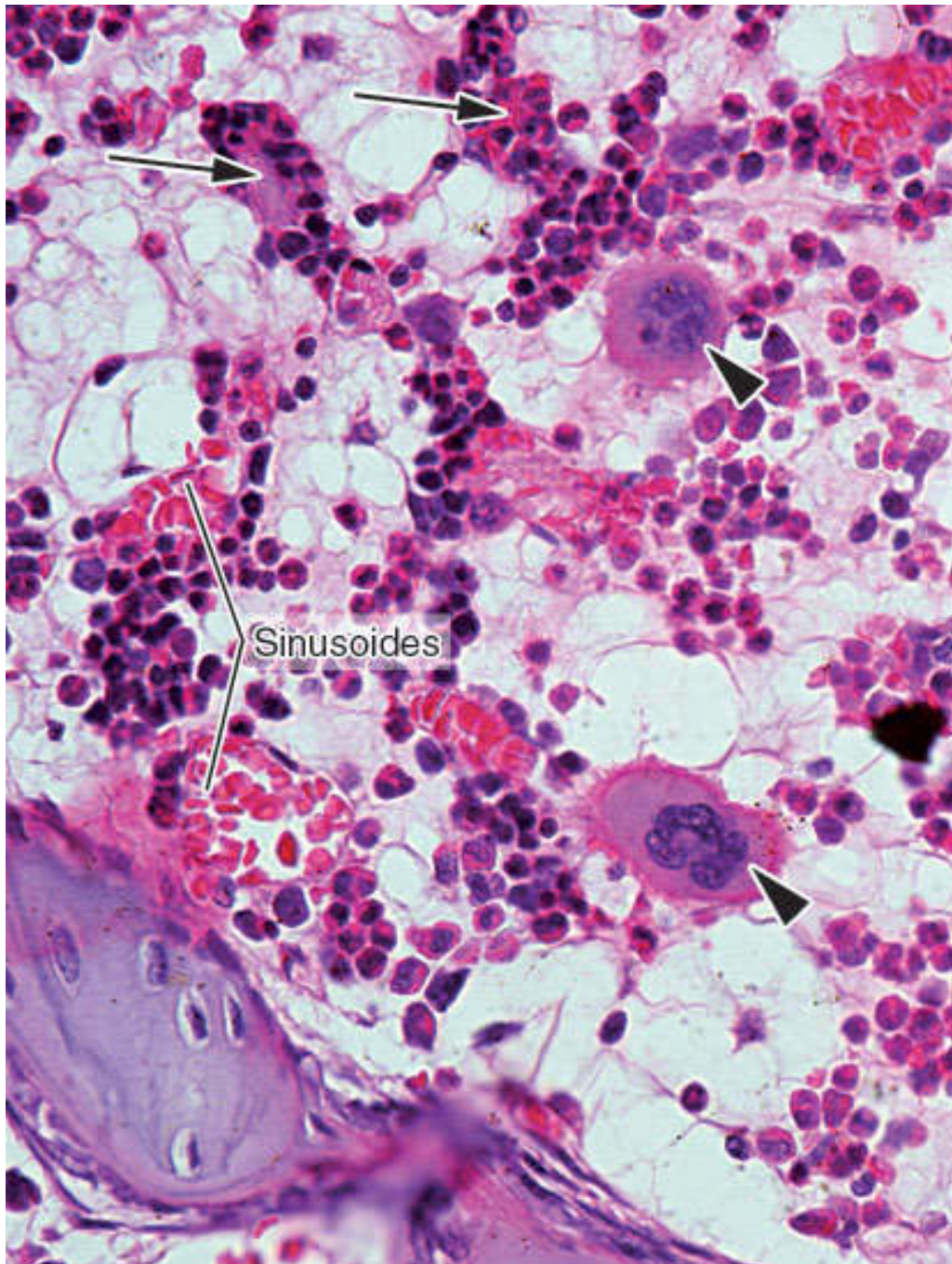
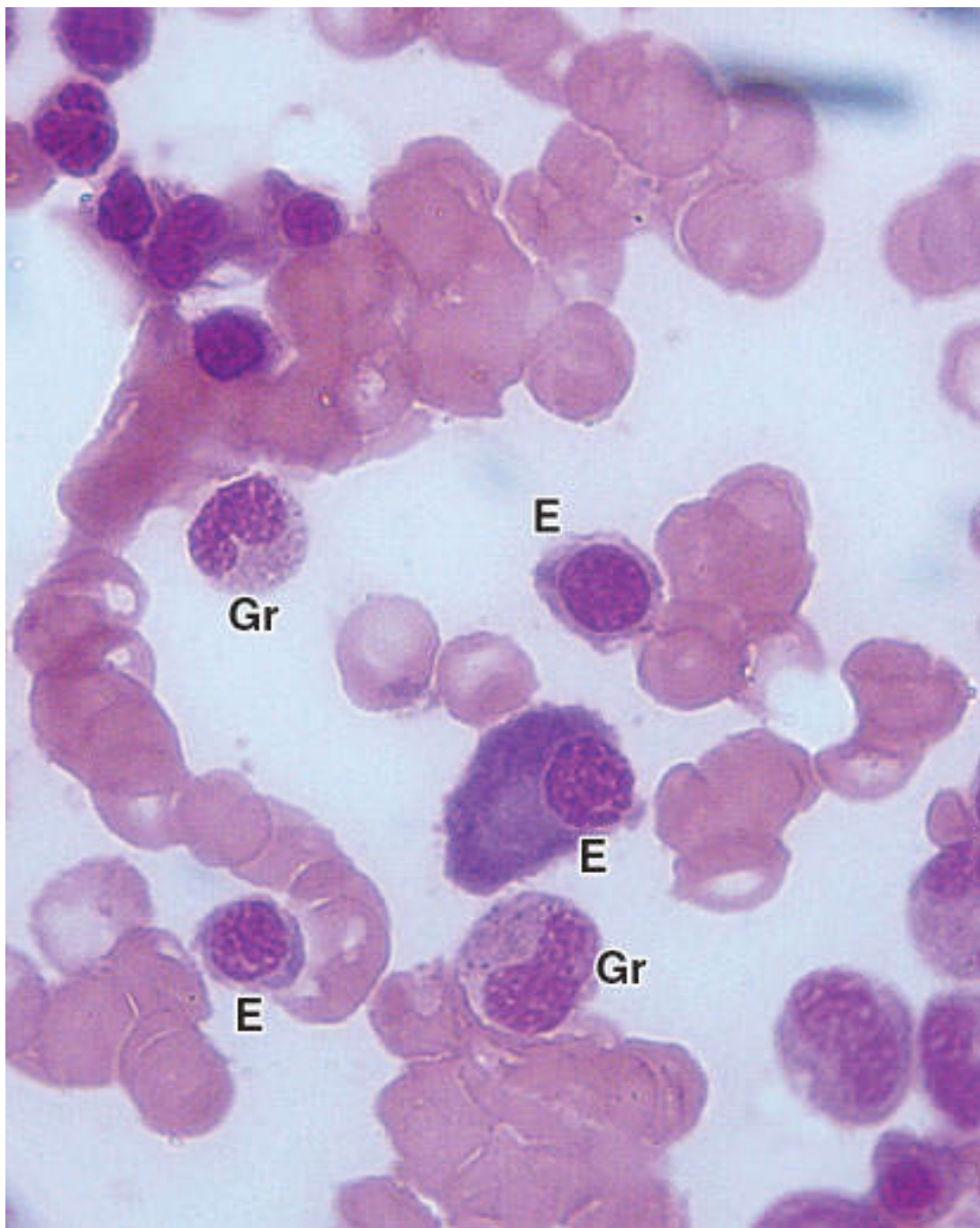
-->

A8.10 Durante um estágio mais avançado da **ossificação intramembranosa**, algumas **células mesenquimais** se transformam em **osteoblastos** (*pontas de seta*), os quais secretam **matriz óssea** (*setas*). Todo esse conjunto é envolvido por células mesenquimais. (HE. Médio aumento.)

A8.11 Com o acúmulo progressivo de matriz óssea durante a **ossificação intramembranosa**, alguns osteoblastos que se situavam na superfície da peça óssea tornam-se incorporados na matriz óssea e passam a ser chamados de **osteócitos** (*pontas de seta*). Muitos **osteoblastos** (*setas*) estão presentes na superfície da peça óssea. (HE. Médio aumento.)

A8.12 Em estágios avançados da **ossificação intramembranosa** aparecem porções maiores de tecido ósseo com sua matriz acidófila e com **osteócitos** no seu interior (*pontas de seta*). Existe **mesênquima** no interior e na periferia do osso (Mes). Paralelamente à formação do tecido ósseo ocorre sua reabsorção por meio de **osteoclastos** (*setas*) situados junto à superfície do osso. (HE. Médio aumento.)

A8.13 O **crescimento longitudinal de um osso longo** ocorre por **ossificação endocondral** no nível da **cartilagem de conjugação** ou **cartilagem epifisária**, situada entre a epífise e a diáfise (ver Figura A8.1). Essa cartilagem é formada por várias zonas, dispostas a partir da epífise em direção à diáfise: zona de cartilagem em repouso, zona de cartilagem seriada, zona de cartilagem hipertrófica, zona de cartilagem calcificada e zona de ossificação. Seus limites aproximados estão indicados na figura. (HE. Pequeno aumento.)

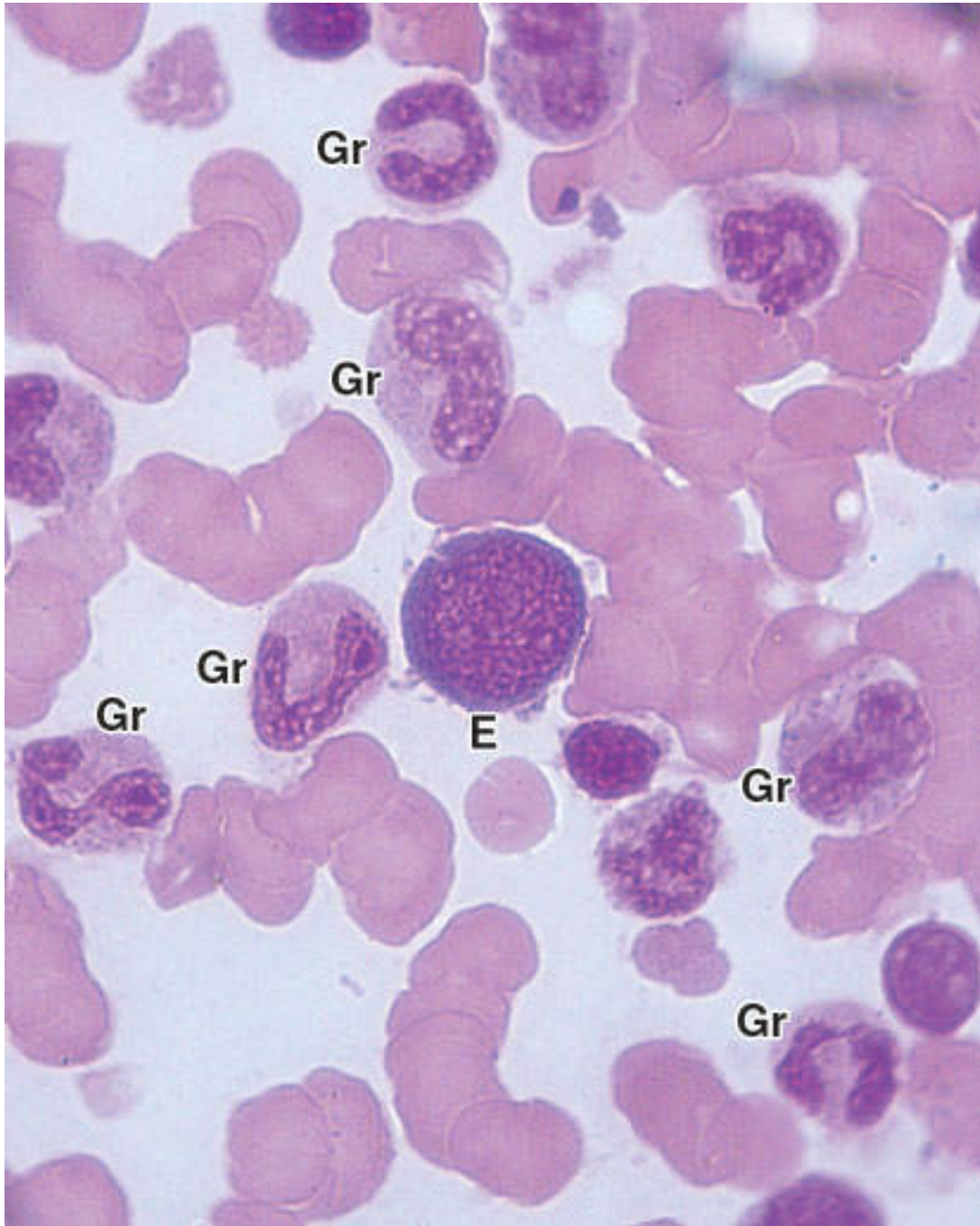
A8.14 Cartilagem epifisária. Detalhes da **zona de cartilagem em repouso** e da **zona de cartilagem seriada**. Esta última é constituída por condrócitos empilhados como pilhas de moedas. Na epífise existe tecido ósseo com sua matriz corada em vermelho. (HE. Médio aumento.)

A8.15 Cartilagem epifisária. Detalhes da **zona de cartilagem seriada**, **zona de cartilagem hipertrófica** e **zona de cartilagem calcificada**. Na cartilagem hipertrófica, os condrócitos estão aumentados de tamanho, e, na zona de cartilagem calcificada, os condrócitos estão mortos e as lacunas onde estavam ficam vazias, restando delgados tabiques de matriz cartilaginosa. A delimitação precisa da zona de cartilagem calcificada é difícil quando são usadas colorações rotineiras. (HE. Médio aumento.)

A8.16 Cartilagem epifisária. Em secções tratadas para demonstrar íons cálcio, a matriz cartilaginosa da **zona de cartilagem calcificada** mostra um intenso precipitado preto (*setas*) indicativo da existência de cálcio. Na **zona de ossificação**, situada imediatamente em seguida, há também cálcio na matriz óssea recém-formada (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A8.17 Cartilagem epifisária. Na **zona de ossificação** há inúmeras trabéculas ou espículas cujo interior mostra a matriz cartilaginosa basófila (*setas*), sobre a qual foi depositado tecido ósseo com sua matriz acidófila (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.1 Os **neurônios** são as principais células do tecido nervoso. Seus **corpos celulares**, também chamados de **pericários**, são geralmente volumosos. Contêm o núcleo, geralmente claro e formado por eucromatina e nucléolos volumosos (*pontas de seta*), além das principais organelas. A forma dos pericárdios é variada e depende do tipo do neurônio. A matéria cor-de-rosa que preenche o espaço entre os pericários é constituída de prolongamentos de neurônios de calibres muito diferentes (a *seta* aponta um prolongamento espesso) e citoplasma de outros tipos de células do tecido nervoso. (HE. Médio aumento.)

A9.2 Quando submetido a **técnicas de impregnação metálica**, o tecido nervoso revela a riqueza de prolongamentos de suas células, como pode ser observado no grande neurônio do cérebro mostrado na figura (*seta*). Detalhes citoplasmáticos geralmente não podem ser observados pelo uso dessas técnicas. As células menores (*ponta de seta*) são neurônios e células da neuróglia. (Impregnação argêntica. Médio aumento.)

A9.3 A **célula de Purkinje** (*ponta de seta*) é um tipo de neurônio presente na **substância cinzenta do cerebelo**. Além do citoplasma volumoso, seu pericário contém um núcleo claro com um nucléolo proeminente. Os outros núcleos na figura (*seta*) pertencem a outros neurônios e células da neuróglia. (HE. Médio aumento.)

A9.4 Os **astrócitos** são um dos tipos de células da neuróglia. A figura mostra **astrócitos protoplasmáticos** (*setas*), células com um número muito grande de pequenos prolongamentos e que existem em maior quantidade na substância cinzenta do cérebro. Devido à impregnação metálica, essas células adquirem um aspecto de esponjas de aço usadas em limpeza e, às vezes, devido à excessiva precipitação metálica, parecem borrões. Alguns pericários de neurônios estão indicados por *pontas de seta*. (Ouro de Cajal. Médio aumento.)

A9.5 Os **astrócitos fibrosos** (*setas*) contêm prolongamentos em menor número, porém mais longos que os astrócitos protoplasmáticos, e se situam predominantemente na substância branca do cérebro. Frequentemente emitem prolongamentos denominados **pés vasculares** (*pontas de seta*), que se dirigem a capilares sanguíneos. (Ouro de Cajal. Médio aumento.)

A9.6 Os **oligodendrócitos** (*setas*) presentes nas substâncias branca e cinzenta são outro tipo de célula da neuróglia. São menores que os astrócitos e têm poucos prolongamentos. Estão nas substâncias branca e cinzenta do sistema nervoso. (Del Rio Hortega. Médio aumento.)

A9.7 As células que compõem a **micróglia** (*setas*) são as menores dentre as células da neuróglia. Seus prolongamentos geralmente são emitidos de apenas dois ou três locais da superfície celular. Estão nas substâncias branca e cinzenta do sistema nervoso. (Impregnação argêntica. Médio aumento.)

A9.8 A **substância cinzenta do cérebro** contém neurônios de formas e tamanhos variados (*setas*), além de muitas outras células (*ponta de seta*), como, por exemplo, células da neuróglia, que nem sempre podem ser classificadas adequadamente. A massa cor-de-rosa presente entre as células (*) é composta de prolongamentos de neurônios e de prolongamentos de células da neuróglia. (HE. Médio aumento.)

A9.9 A **substância cinzenta do cérebro** observada em secções de tecidos submetidos a técnicas específicas mostra riqueza, variedade de tipos e organização dos neurônios e de seus prolongamentos principais (*setas*) e secundários (*pontas de seta*). (Impregnação argêntica. Pequeno aumento.)

A9.10 A **substância branca do cérebro** é composta predominantemente de fibras nervosas e, por essa razão, seu aspecto em cortes é “fibroso”. Os núcleos pertencem, em sua maioria, a células da neuróglia. Dentre elas, os **oligodendrócitos** frequentemente podem ser vistos formando fileiras (*setas*). Núcleos alongados isolados provavelmente pertencem a células endoteliais de capilares (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.11 O **cerebelo** é formado por um número grande de “folhas”. A **substância branca** ocupa o eixo do cerebelo e penetra as folhas principais (*setas*) e em suas subdivisões. A **substância cinzenta** ocupa a periferia de cada folha. (HE. Pequeno aumento.)

A9.12 Camadas da substância cinzenta do cerebelo. As *setas* indicam a camada de **células de Purkinje**. (HE. Médio aumento.)

A9.13 Detalhes das **camadas da substância cinzenta do cerebelo**. As *setas* indicam a camada de **células de Purkinje**, cuja ramificação dendrítica penetra a camada molecular em direção à superfície externa do cerebelo (ver também a Figura A9.3). (HE. Médio aumento.)

A9.14 Medula espinal. A figura mostra parte de uma secção transversal da medula espinal. Observa-se uma das “asas de borboleta”, que é a maneira como a **substância cinzenta**, localizada no interior da medula, é vista nesse tipo de secção. A **substância branca** ocupa a periferia da medula espinal, estando ambas as camadas ao contrário de suas posições no cérebro e cerebelo. O **canal central da medula**, resto do canal neural embrionário, é revestido por células ependimárias e contém líquido cefalorraquidiano. (HE. Pequeno aumento.)

A9.15 Substância cinzenta e substância branca da medula espinal. Os corpos celulares de neurônios (*setas*) se situam na substância cinzenta, enquanto a substância branca é quase inteiramente constituída de fibras nervosas. Em uma secção transversal da medula, a maioria das fibras é vista seccionada transversalmente, com exceção de fibras que estão partindo da substância cinzenta ou chegando a ela e que são vistas em secção longitudinal (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.16 Substância branca da medula espinal. Quase todas as fibras nervosas são vistas em secção transversal. O **envoltório de mielina** que reveste a grande maioria dos axônios de fibras mielinizadas foi removido durante o processamento histológico e aparece como espaços vazios. No interior desses espaços se observam **axônios** seccionados transversalmente (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A9.17 Nervo em secção longitudinal. Os nervos são conjuntos de **fibras nervosas** pertencentes ao sistema nervoso periférico. Na figura, as fibras são vistas seccionadas longitudinalmente. Os núcleos elipsoides (*setas*) são, em sua maioria, de **células de Schwann**, e alguns pertencem a células endoteliais de capilares sanguíneos. (HE. Médio aumento.)

A9.18 Nervo em secção longitudinal. Parte do envoltório de mielina foi removida durante a preparação do corte, facilitando a observação dos **nós de Ranvier**, que aparecem como estrangulamentos das fibras (*pontas de seta*). No interior de várias fibras, pode-se observar um **axônio** (*setas*). (HE. Grande aumento.)

A9.19 Fascículos nervosos de um nervo em secção transversal. Cada fascículo, que se comporta como um nervo independente, é revestido por **perineuro** (*setas*). O espaço entre os fascículos é preenchido por tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento.)

A9.20 Parte de um **nervo mielínico** em secção transversal. O nervo é constituído por inúmeras **fibras nervosas**, na maioria das quais se observa um **axônio** (*pontas de seta*) dentro de um espaço claro anteriormente preenchido por mielina. Os pequenos anéis circulares na periferia de cada fibra nervosa são o citoplasma das **células de Schwann** (*setas longas*). O nervo é revestido por **perineuro** (*seta curta*). (HE. Médio aumento.)

A9.21 Nervo amielínico. Este delgado nervo amielínico é constituído por fibras nervosas cujos axônios não são revestidos por mielina. Os núcleos alongados pertencem a **células de Schwann** e a **células endoteliais** de capilares sanguíneos. A *seta* indica o **perineuro**, em torno do qual há tecido conjuntivo. (HE. Médio aumento.)

A9.22 Gânglio nervoso. Os gânglios nervosos são acúmulos de **pericários** localizados fora do sistema nervoso central. Na figura, observam-se vários pericários, alguns apontados por *pontas de seta*. O espaço entre os pericários é ocupado por fibras nervosas e por tecido conjuntivo. As *setas* indicam uma delgada lâmina de **tecido conjuntivo** que envolve o gânglio. (HE. Pequeno aumento.)

A9.23 Gânglio nervoso em aumento maior. Suas células são típicos neurônios: células grandes, com núcleos claros e nucléolos proeminentes. Cada pericário é envolvido por uma camada de células achatadas denominadas **células satélites** (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A10.1 Tecido muscular estriado esquelético em secção longitudinal. Suas células são longas fibras de espessura variável. Suas principais características são: os **núcleos** se situam na periferia de cada fibra e, por essa razão, são vistos organizados em fileiras entre as células (*setas*) juntamente com os núcleos das células do endomísio; essas células têm uma **estriação transversal** visível em aumentos maiores, como linhas transversais (ver a Figura A10.3) ou como faixas

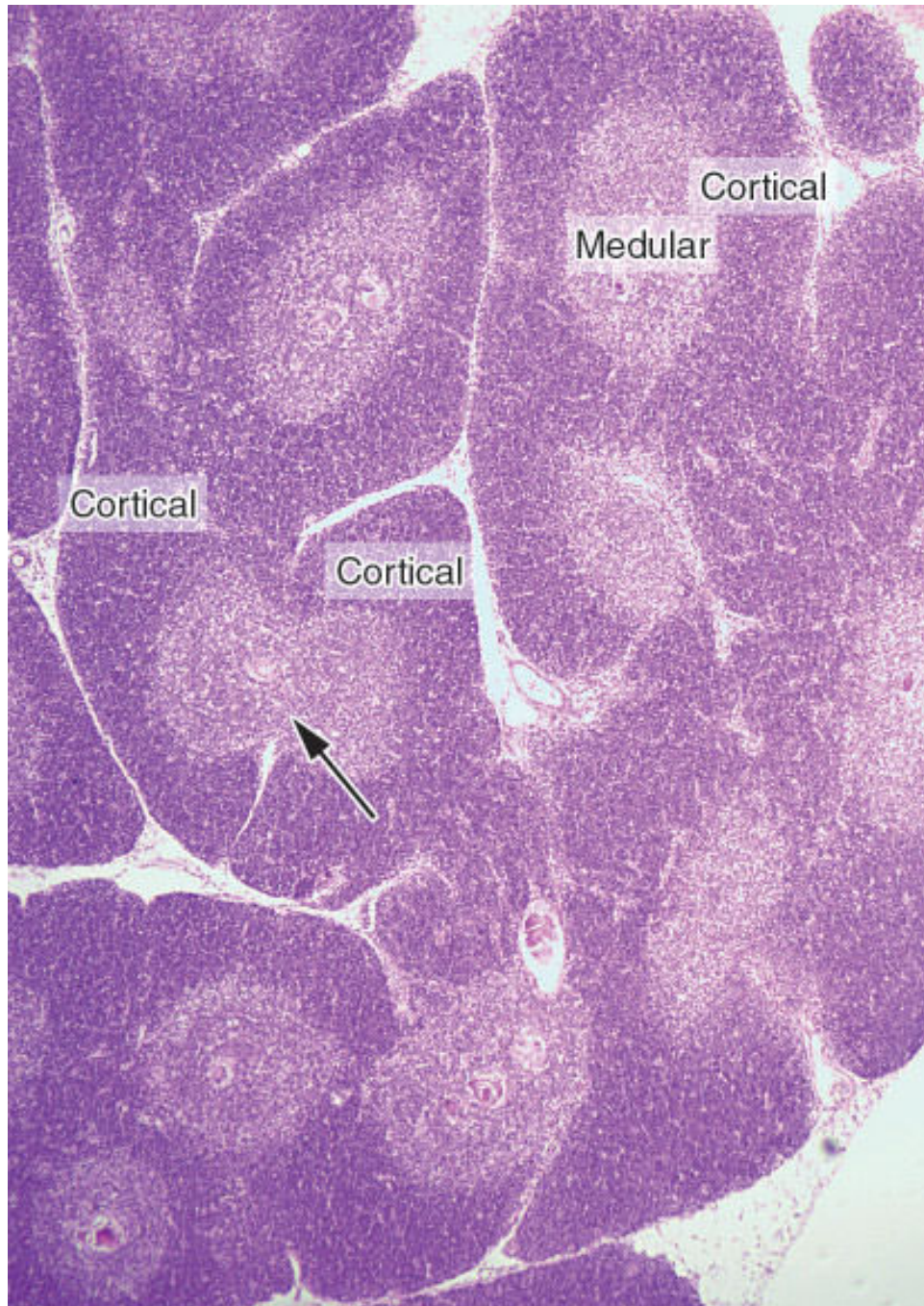
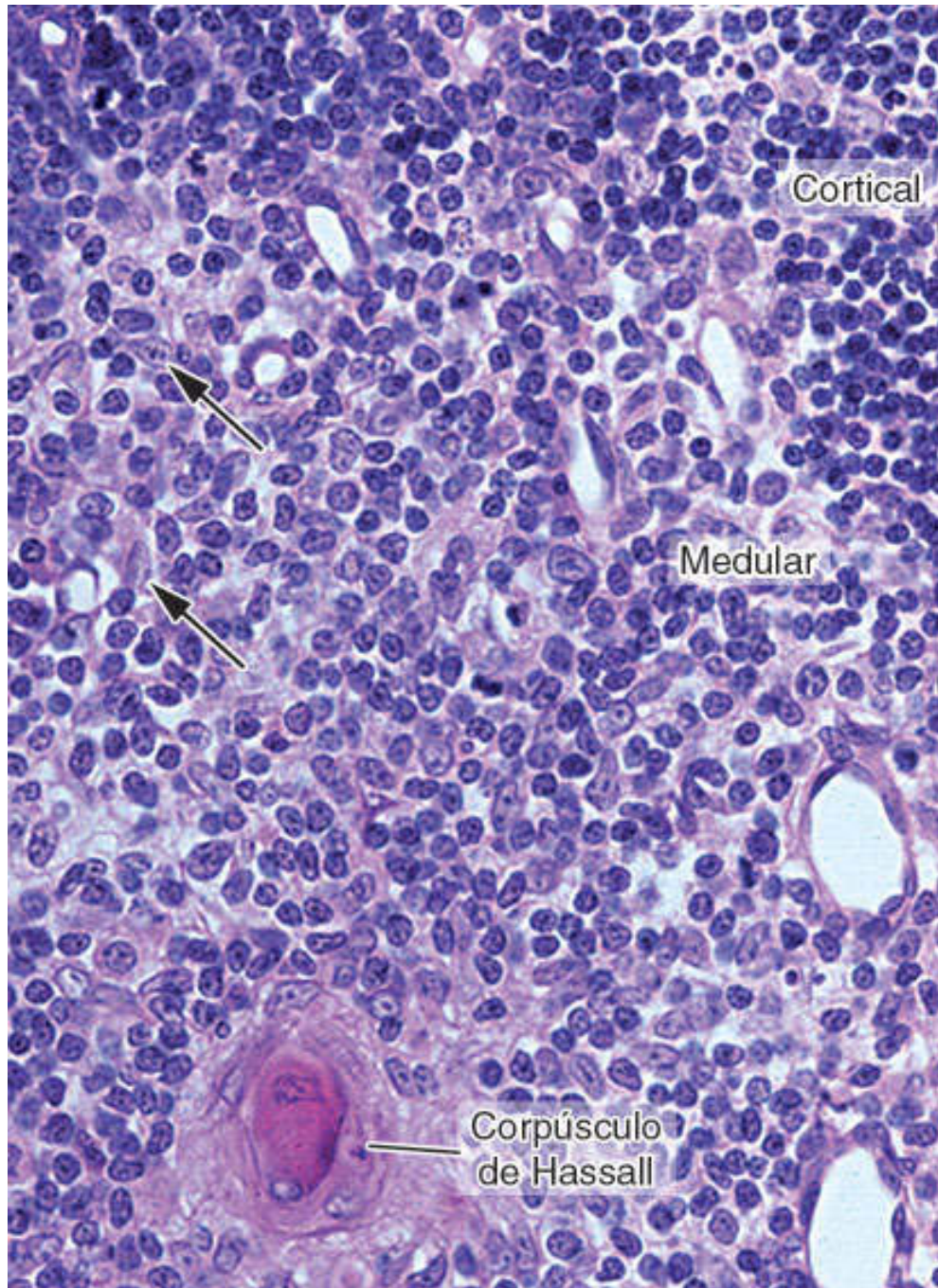
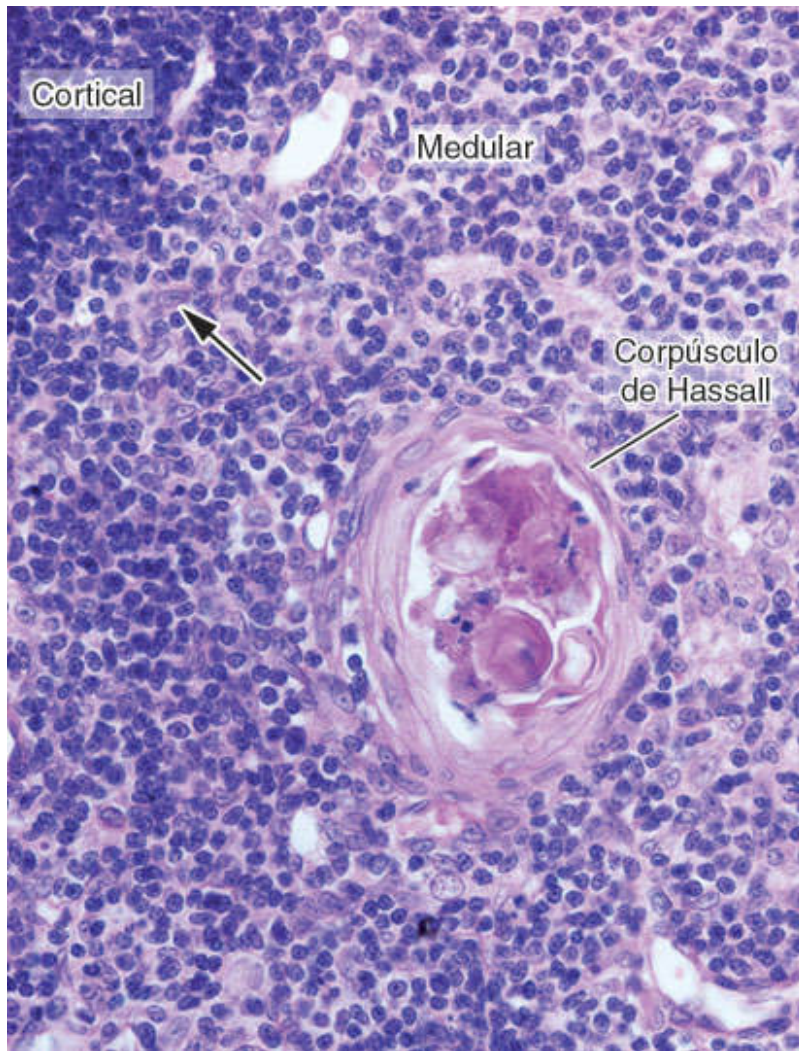
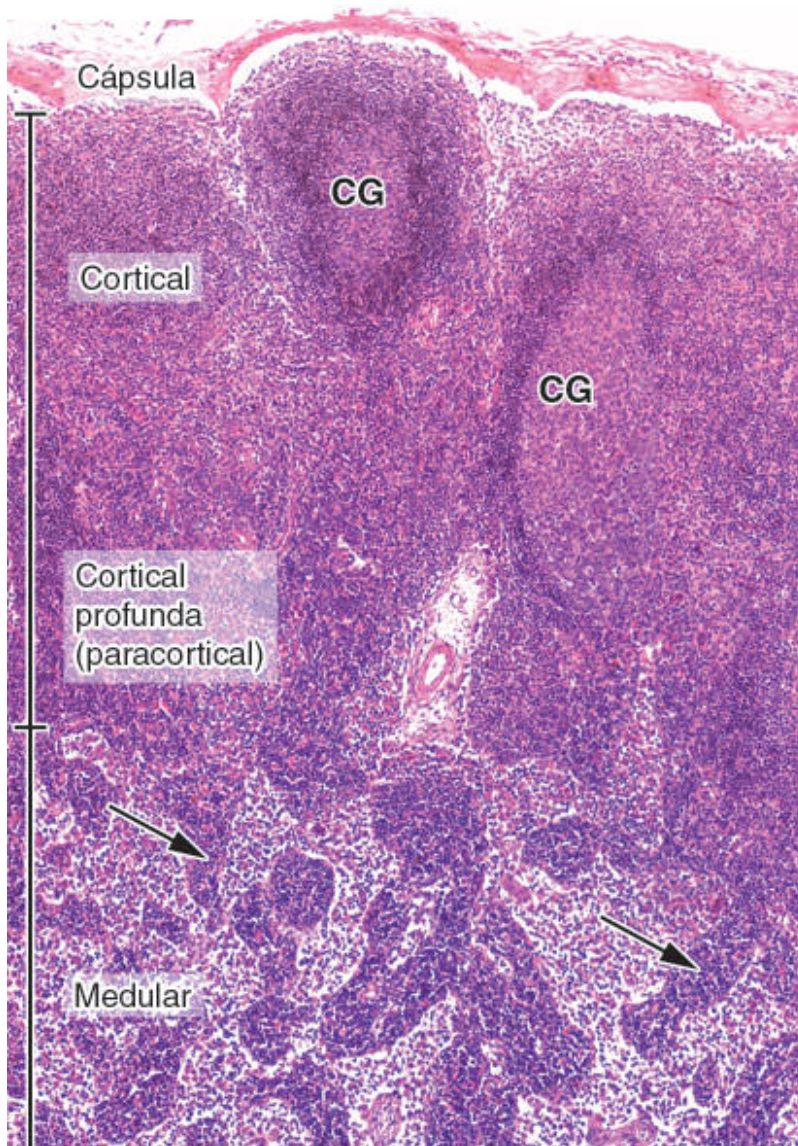
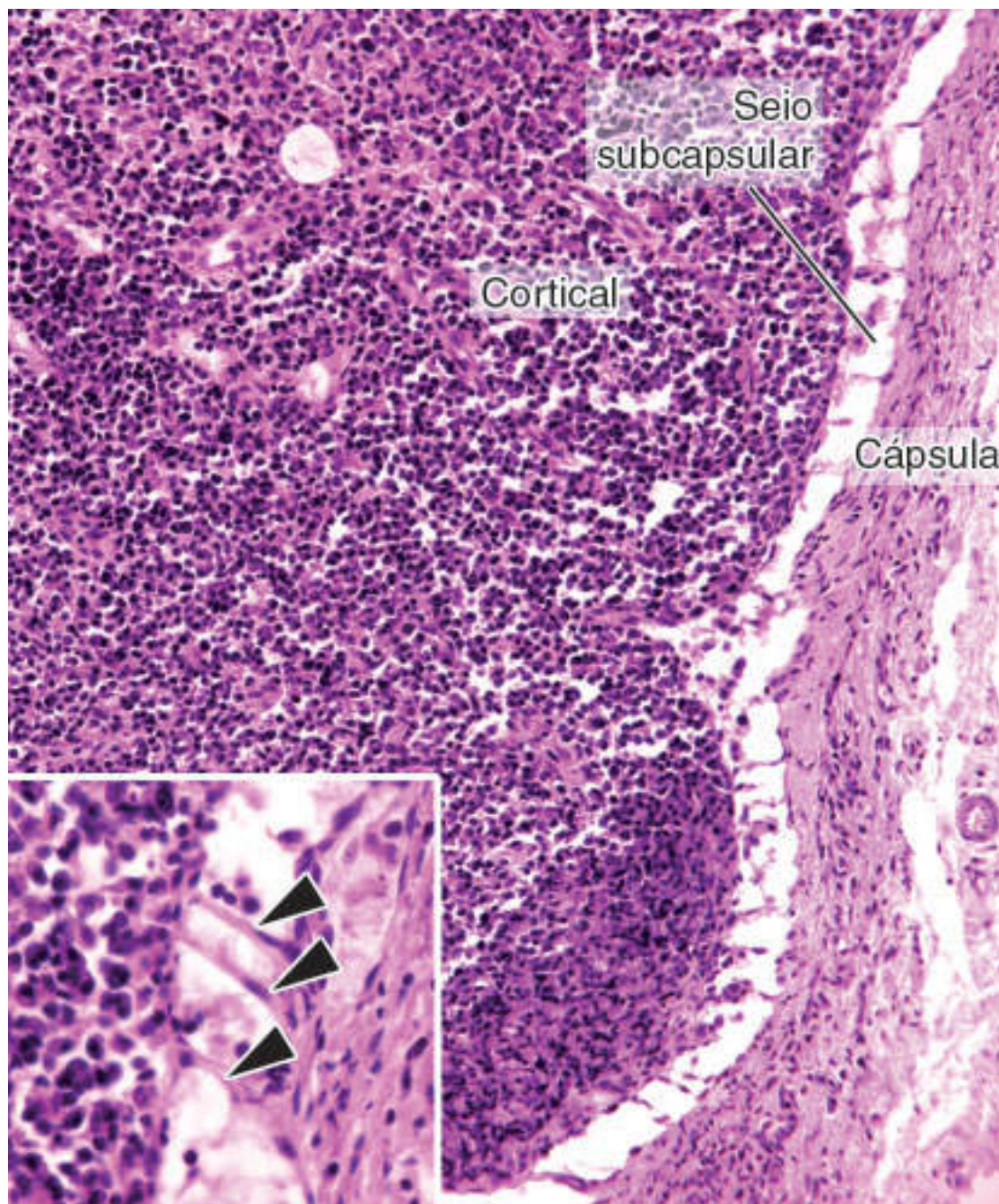
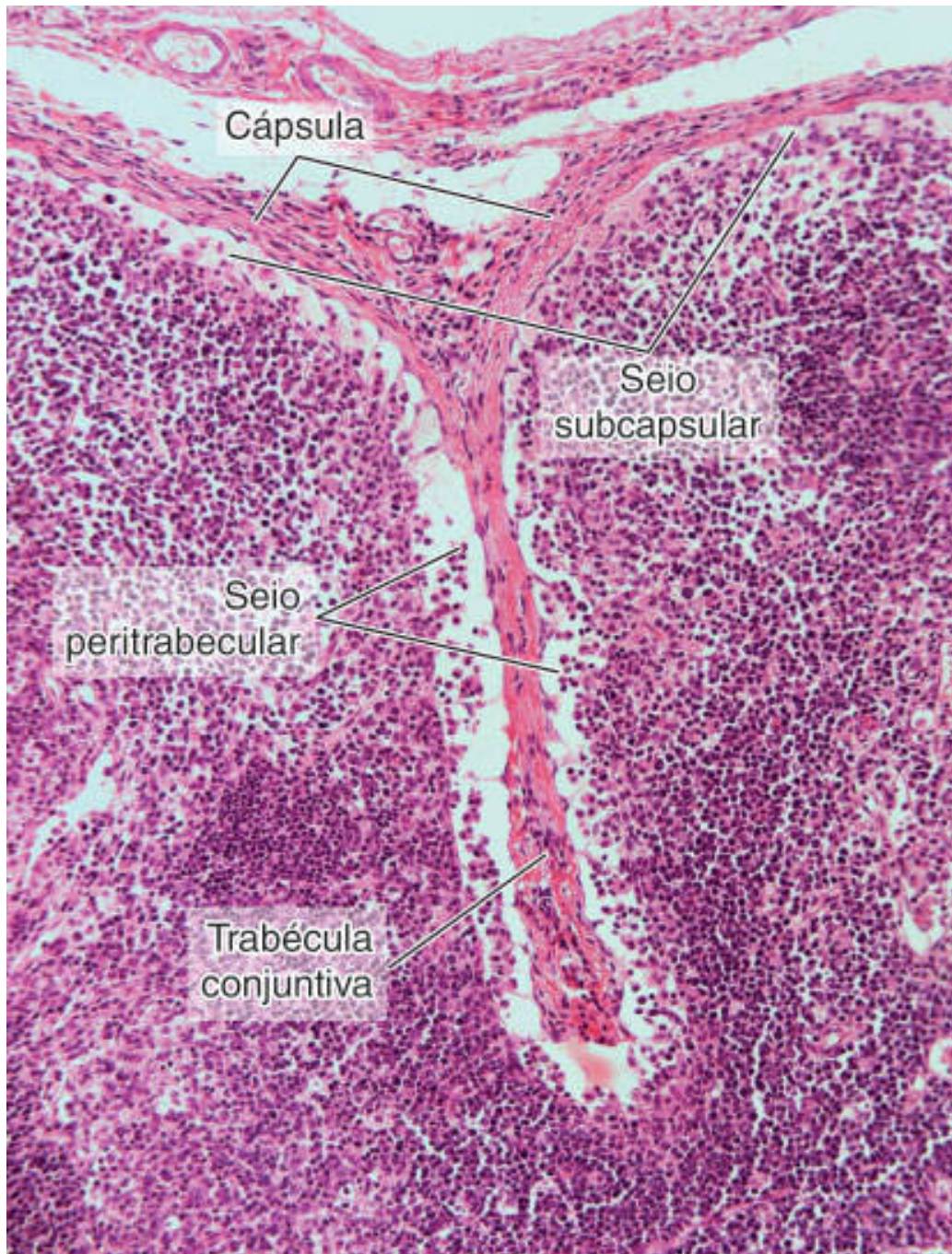
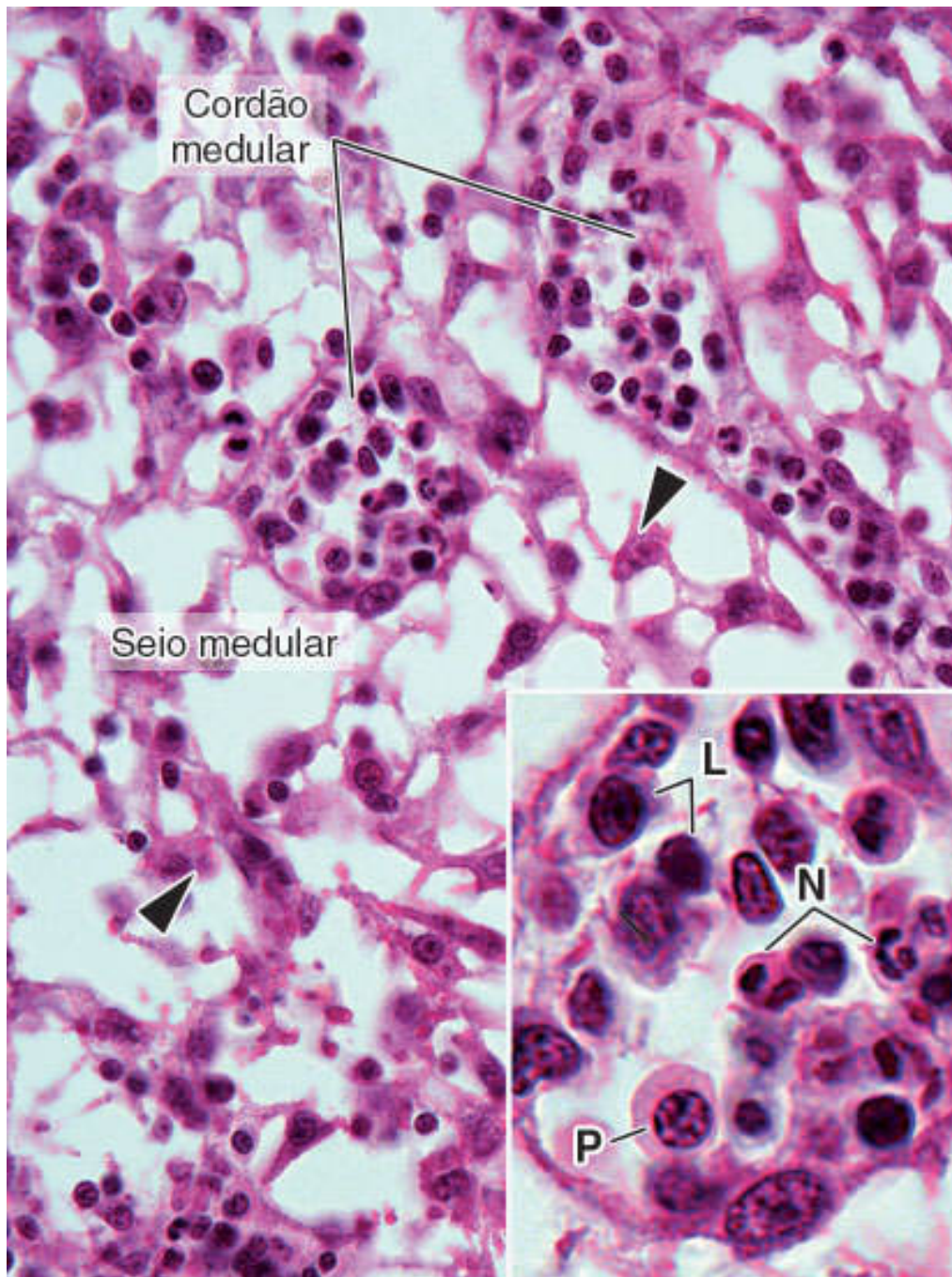
claras que se alternam com faixas escuras, aspecto presente em **B**. (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A10.2 Tecido muscular estriado esquelético em secção longitudinal. Algumas colorações favorecem a observação dos detalhes da **estriação transversal** das fibras musculares estriadas esqueléticas, possibilitando identificar as faixas A e I e, em menor grau, as linhas Z. (Hematoxilina fosfotúngstica. Médio aumento. **Detalhe.** Grande aumento.)

A10.3 Tecido muscular estriado esquelético. A maioria das fibras da imagem está seccionada transversalmente. Nesse tipo de secção, fica bem evidente que os seus **núcleos** ocupam sempre **posição periférica** na célula (*setas*). O aspecto granuloso do citoplasma se deve ao fato de que são vistas em cada célula centenas de **miofibrilas**, também seccionadas transversalmente. Estão presentes algumas fibras musculares seccionadas longitudinalmente (*pontas de seta*), que evidenciam a característica **estriação transversal**, a qual somente pode ser observada em cortes longitudinais. (HE. Médio aumento.)

A10.4 Tecido muscular estriado esquelético. As **placas motoras** são locais ao longo de cada fibra em que terminações nervosas motoras fazem sinapse com a superfície da fibra. A imagem é de um preparado total, isto é, são fibras musculares inteiras que foram retiradas de um músculo e colocadas sobre uma lâmina histológica. São vistas três fibras, uma das quais exibe uma placa motora (*ponta de seta*) formada por inúmeras pequenas manchas, que são os locais de sinapse. (Tricloreto de ouro. Pequeno aumento.)

A10.5 Tecido muscular estriado cardíaco em secção longitudinal. As principais características das fibras deste tecido são observadas na figura: fibras cilíndricas com **estriação transversal**; **núcleos em posição central** nas fibras (*setas*); e presença de **linhas transversais escuras** mais espessas que as da estriação transversal, denominadas **discos intercalares** (*pontas de seta*). (HE. **A.** Médio aumento. **B.** Médio aumento [maior que a anterior].)

A10.6 Tecido muscular estriado cardíaco. Com colorações não rotineiras, é possível observar melhor a **estriação transversal** e as **linhas espessas transversais** que constituem os **discos intercalares** (*setas*), também chamados de **discos escalariformes** (*ponta de seta*), quando as linhas parecem dispor-se como uma escada. (Hematoxilina fosfotúngstica. Médio aumento.)

A10.7 Tecido muscular estriado cardíaco. Uma secção transversal de suas fibras, uma das quais está destacada por uma linha, mostra os **núcleos em posição central** em cada fibra (*pontas de seta*) e cortes transversais de **miofibrilas**. Estriação transversal e discos intercalares só podem ser vistos em secções longitudinais das fibras. (HE. Médio aumento.)

A10.8 Tecido muscular liso. Suas células são **fusiformes**, com as extremidades em ponta (*setas*), ao contrário das fibras estriadas, que são cilíndricas. Seus **núcleos ocupam a porção central**, a mais dilatada da célula (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A10.9 Tecido muscular liso. Em corte transversal, observa-se que as células musculares lisas quase sempre se agrupam em pequenos **feixes de fibras paralelas**. Os **núcleos ocupam posição central** (*pontas de seta*); porém, nem todas as fibras mostram núcleos, porque não foram seccionadas no local onde estes estavam situados. (HE. Médio aumento.)

A10.10 Tecido muscular liso. A distinção de fibras musculares lisas quando seccionadas transversalmente nem sempre é muito fácil. A figura mostra a parede muscular de intestino, o qual contém fibras seccionadas longitudinalmente e transversalmente. As estruturas mais claras, indicadas pelas *pontas de seta*, fazem parte do **plexo nervoso mioentérico**. (HE. Médio aumento.)

A10.11 Tecido muscular liso em secção longitudinal. Às vezes, este tecido pode ser confundido com tecido conjuntivo denso modelado ou não modelado (mostrado na figura). Nas fibras musculares, os núcleos estão no interior das células e têm a forma de pequenos charutos. Esses núcleos frequentemente estão retorcidos em espiral ou "rabo de porco", devido à contração da fibra (*ponta de seta*). No tecido conjuntivo, os núcleos (em sua maioria de fibroblastos) estão sempre ao lado das fibras colágenas (*setas*), e suas pontas são mais afiladas. (HE. Médio aumento.)

A11.1 Aorta. Na aorta, é possível observar as três túnicas constituintes da maioria dos tipos de vasos sanguíneos arteriais e venosos: **íntima** (I), **média** (M) e **adventícia** (Ad). Como em todas as artérias, a média é a túnica mais espessa e contém muitas fibras de tecido muscular liso. Na aorta, há também inúmeras lâminas elásticas concêntricas, bem visíveis em **B** após coloração especial para demonstrar material elástico (*seta*). A adventícia é constituída de tecido

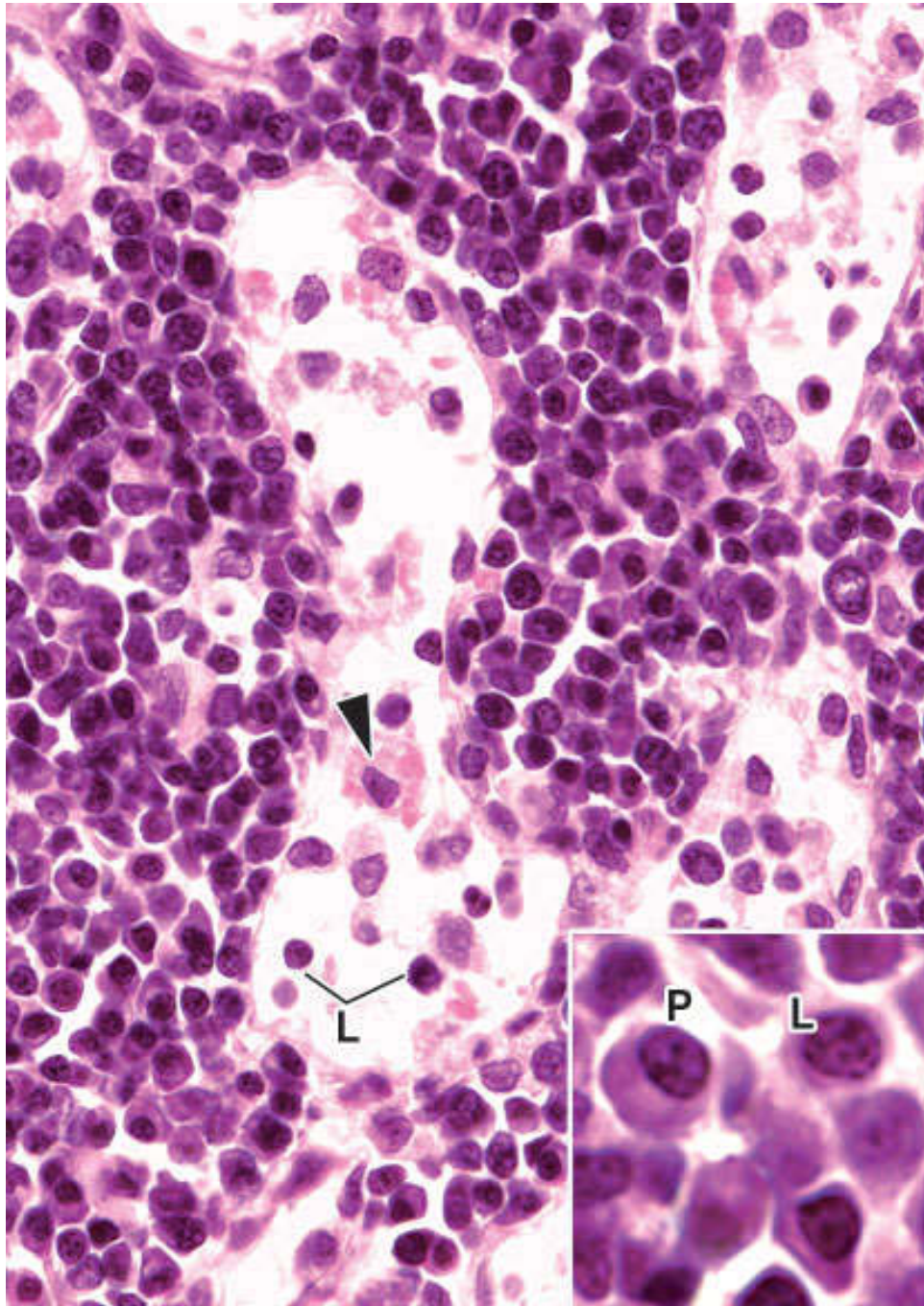
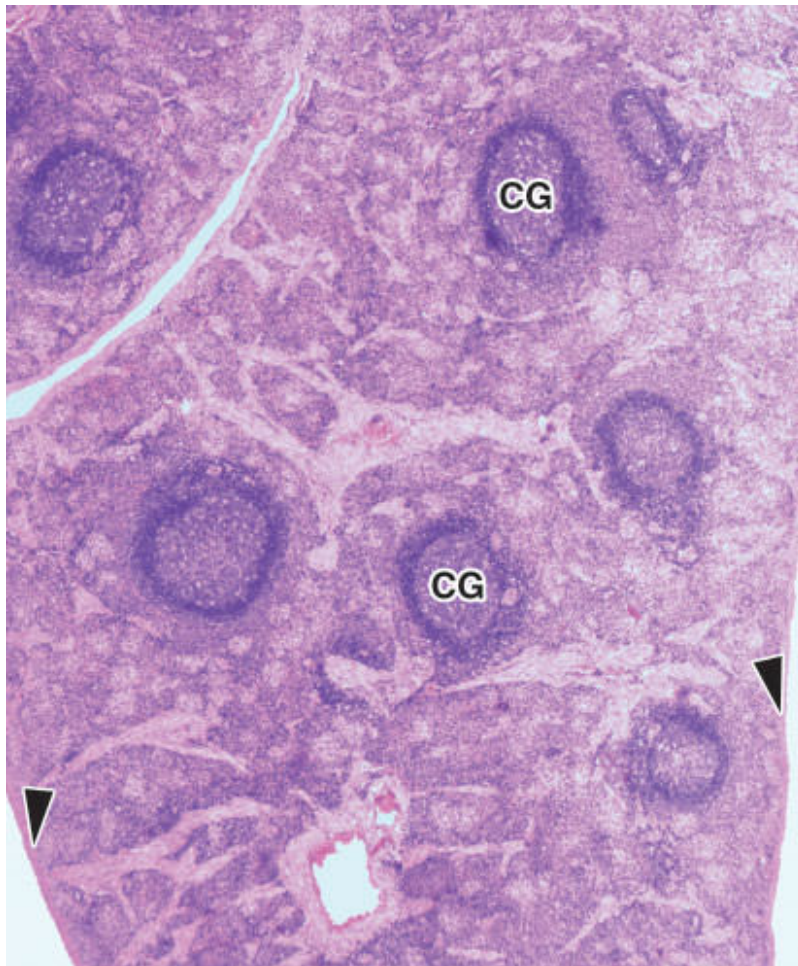
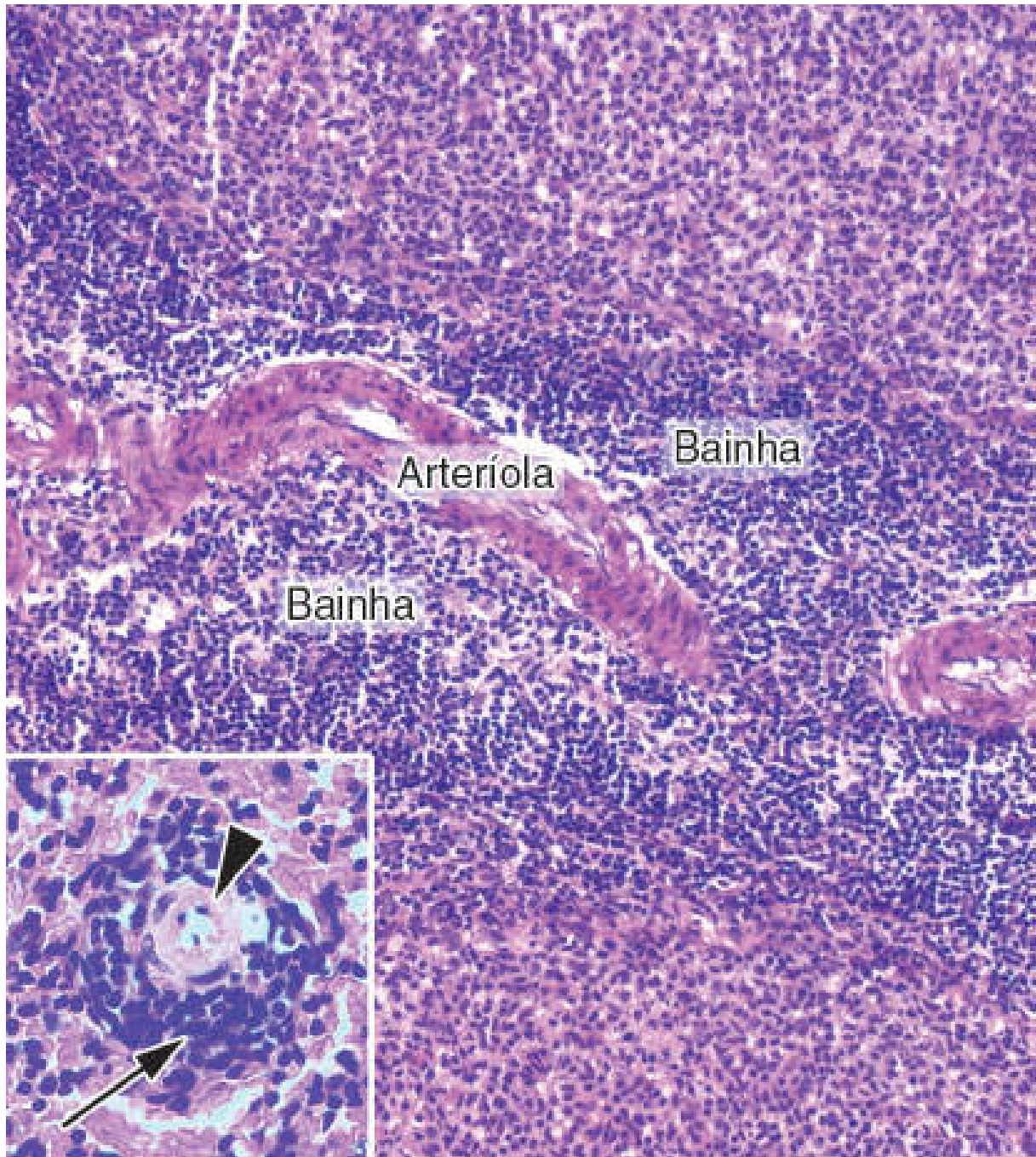
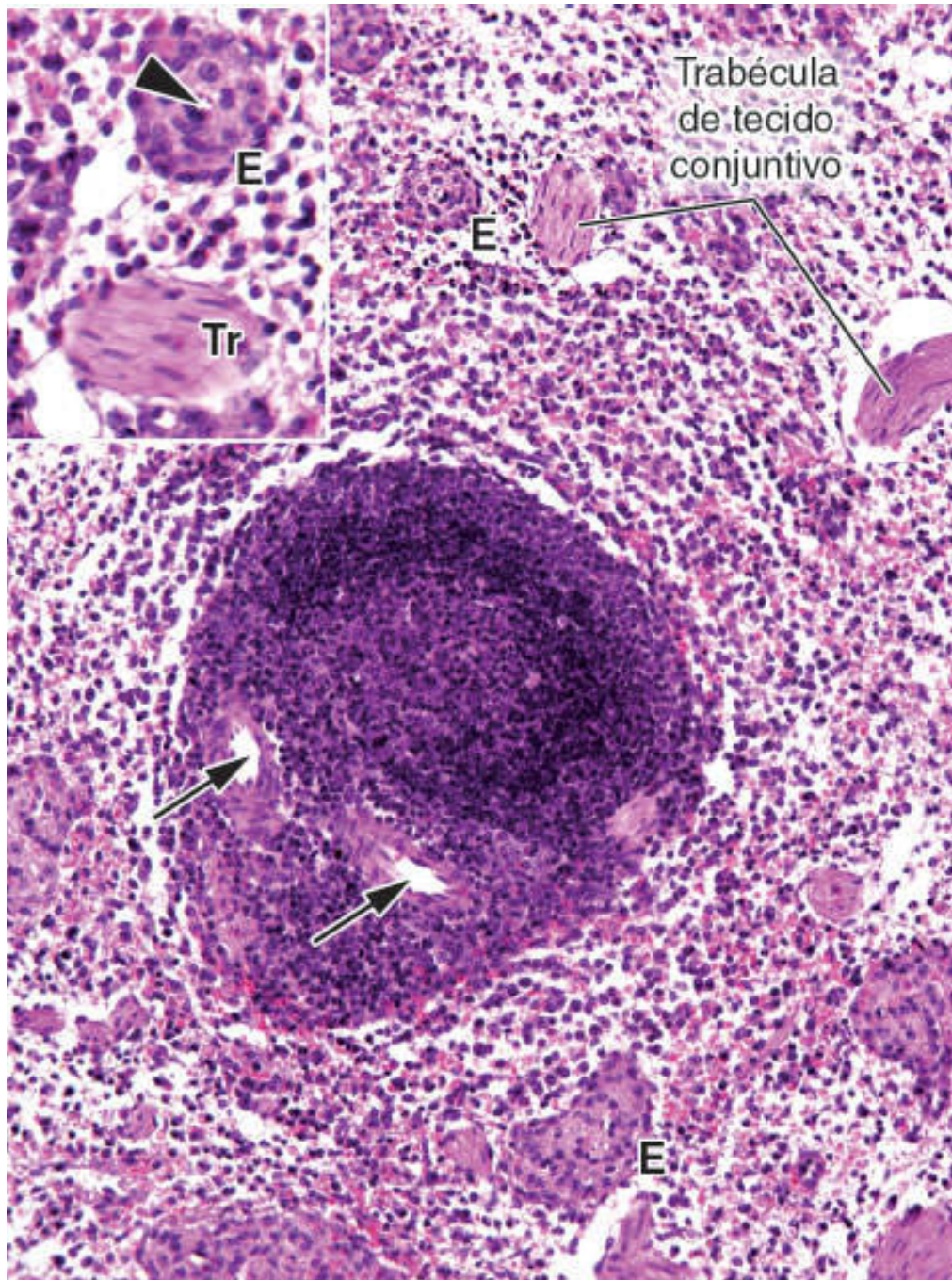
conjuntivo contendo material elástico sob a forma de fibras, mas não de lâminas. (**A.** HE. Pequeno aumento. **B.** Weigert. Pequeno aumento.)

A11.2 Aorta. A **túnica íntima** (I) dos vasos sanguíneos é formada pelo endotélio, epitélio simples pavimentoso que reveste todos os vasos sanguíneos (*pontas de seta em **A***), e por tecido conjuntivo. Na **túnica média** da aorta (M), há células musculares lisas (*setas curtas*) e grande quantidade de lâminas elásticas (*setas grandes*), coradas por HE em **A** e por coloração para material elástico em **B**. A **túnica adventícia** (Ad) contém tecido conjuntivo e fibras elásticas (*ponta de seta em **B***). (**A.** HE. Médio aumento. **B.** Weigert. Médio aumento.)

A11.3 Aorta. Nos vasos sanguíneos de grande calibre e com paredes espessas, tanto arteriais como venosos, há frequentemente pequenos vasos sanguíneos nas túnicas adventícia ou média que as irrigam. São denominados *vasa vasorum* (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.4 Artéria muscular de médio calibre. Um aspecto característico das artérias é a predominância da túnica média (M) sobre a túnica adventícia (Ad). O interior do vaso é revestido por células endoteliais pertencentes à túnica íntima (*setas*). Essa artéria emite um ramo, visível na porção superior esquerda do vaso. Observe o músculo esquelético em secção longitudinal (MEsq L) e transversal (MEsq T). (HE. Pequeno aumento.)

A11.5 Artéria muscular de médio/pequeno calibre. **A.** Nas artérias musculares, também denominadas **artérias de distribuição**, as túnicas média (M) e adventícia (Ad) são bem distinguíveis, com exceção da túnica íntima, que se torna cada vez mais delgada à medida que as artérias se ramificam. **B.** Detalhe aumentado em que se notam bem as células musculares lisas da túnica média com seus núcleos característicos (*pontas de seta*). (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A11.6 Artéria muscular de médio calibre. Esta figura destaca a **lâmina elástica interna** (*ponta de seta*) que existe nas artérias desde a aorta até as pequenas artérias ou arteríolas, situada no limite da túnica média (M) com a túnica íntima. Na túnica adventícia (Ad) há fibras elásticas (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.7 Artéria muscular e veia de médio calibre. As principais características que possibilitam reconhecer e diferenciar artérias e veias são: predominância da túnica média (M) sobre a adventícia (Ad) nas artérias (**A**) e o contrário nas veias (**B**), além da presença de uma lâmina elástica interna nas artérias (*pontas de seta*) e inexistente nas veias. As *setas* indicam núcleos de células musculares lisas. (Médio aumento.)

A11.8 Arteríolas e vênulas. As arteríolas (Ar), além de seu pequeno calibre e número limitado de camadas de fibras musculares lisas (*pontas de seta*), contêm uma parede bastante espessa em comparação com o calibre total do vaso e com o diâmetro de seu lúmen. As vênulas (V), ao contrário, têm paredes muito delgadas para um lúmen relativamente amplo. Os núcleos de fibroblastos do tecido conjuntivo que está em volta dão uma ideia da dimensão desses vasos. (HE. Médio aumento.)

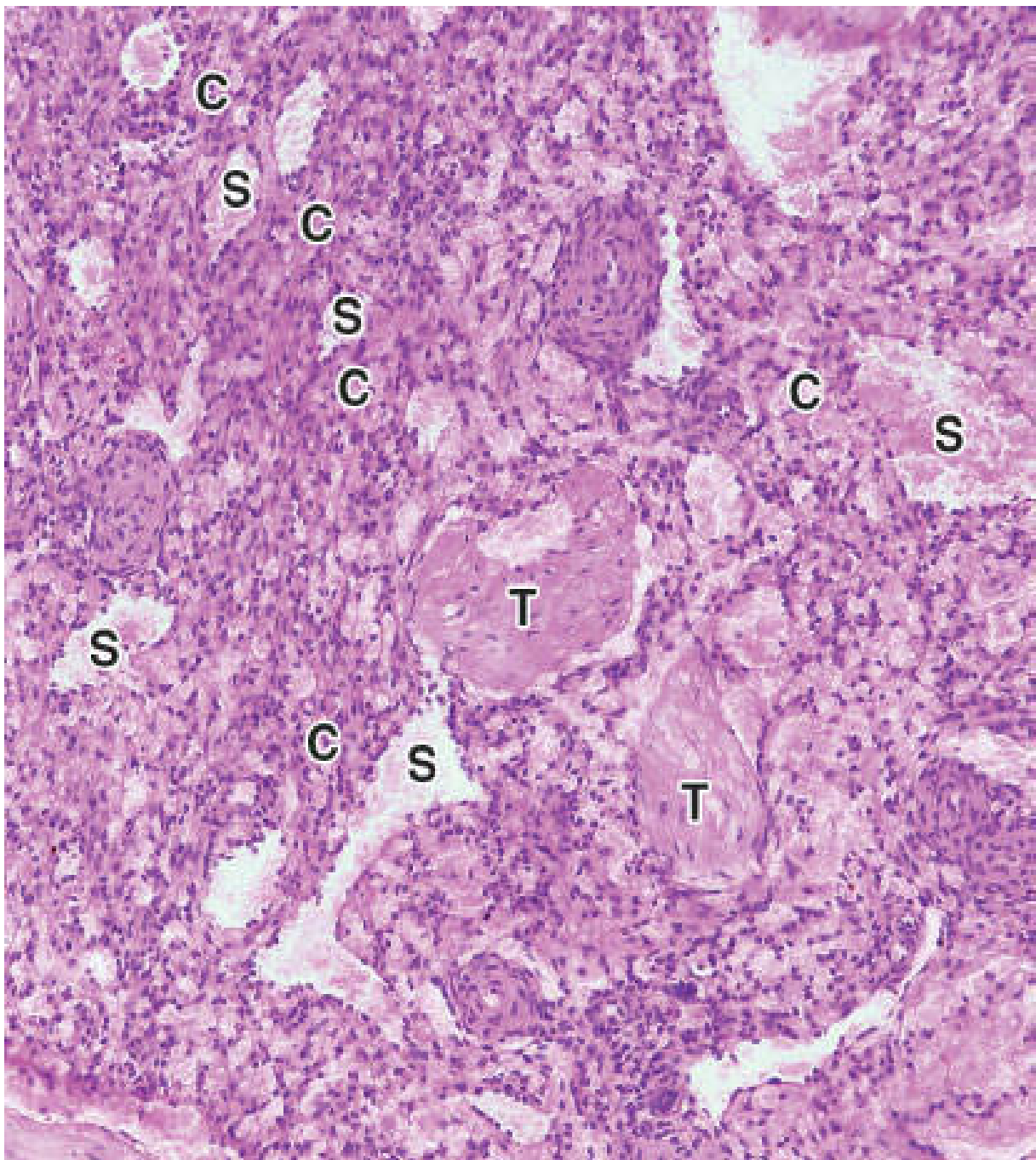
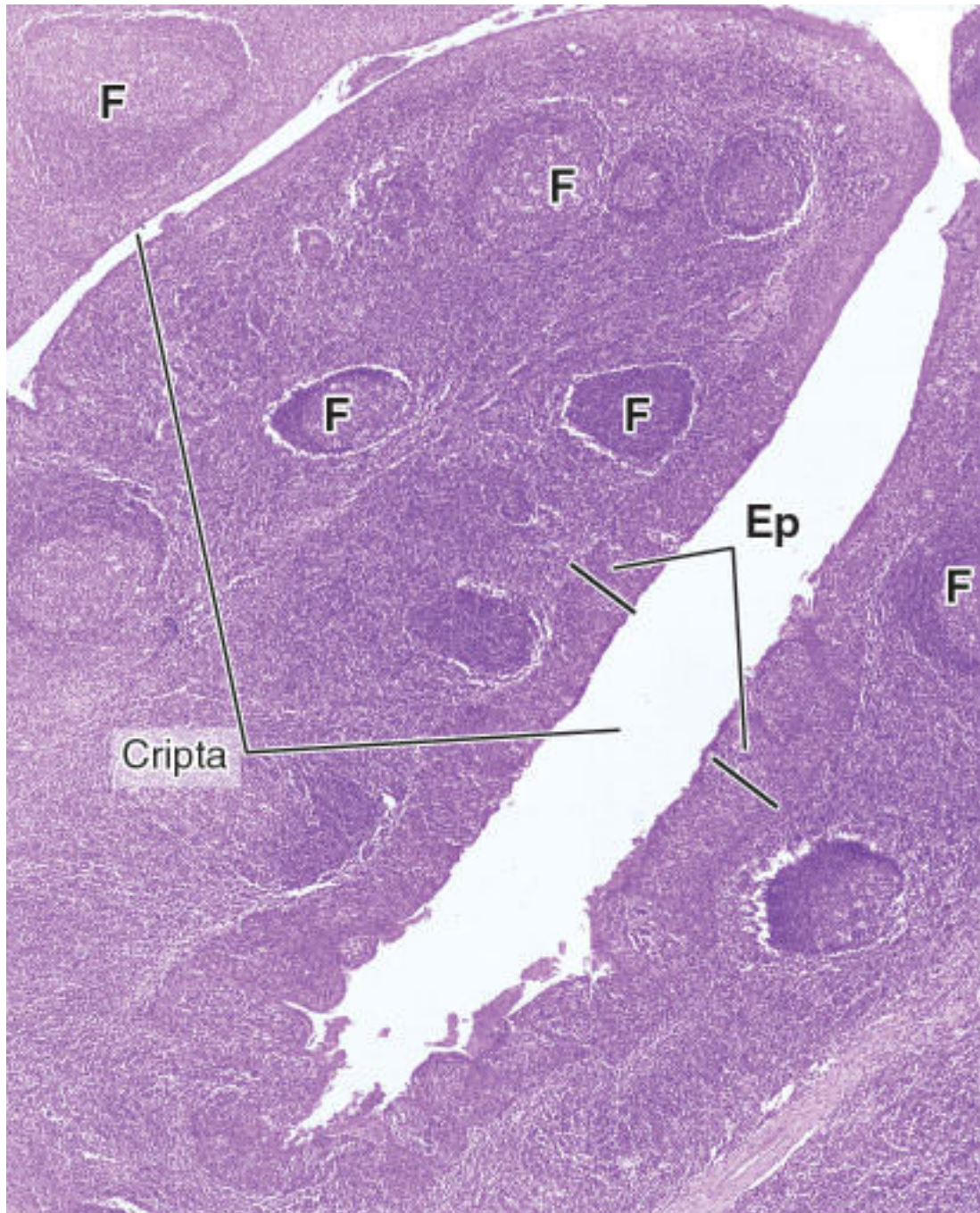
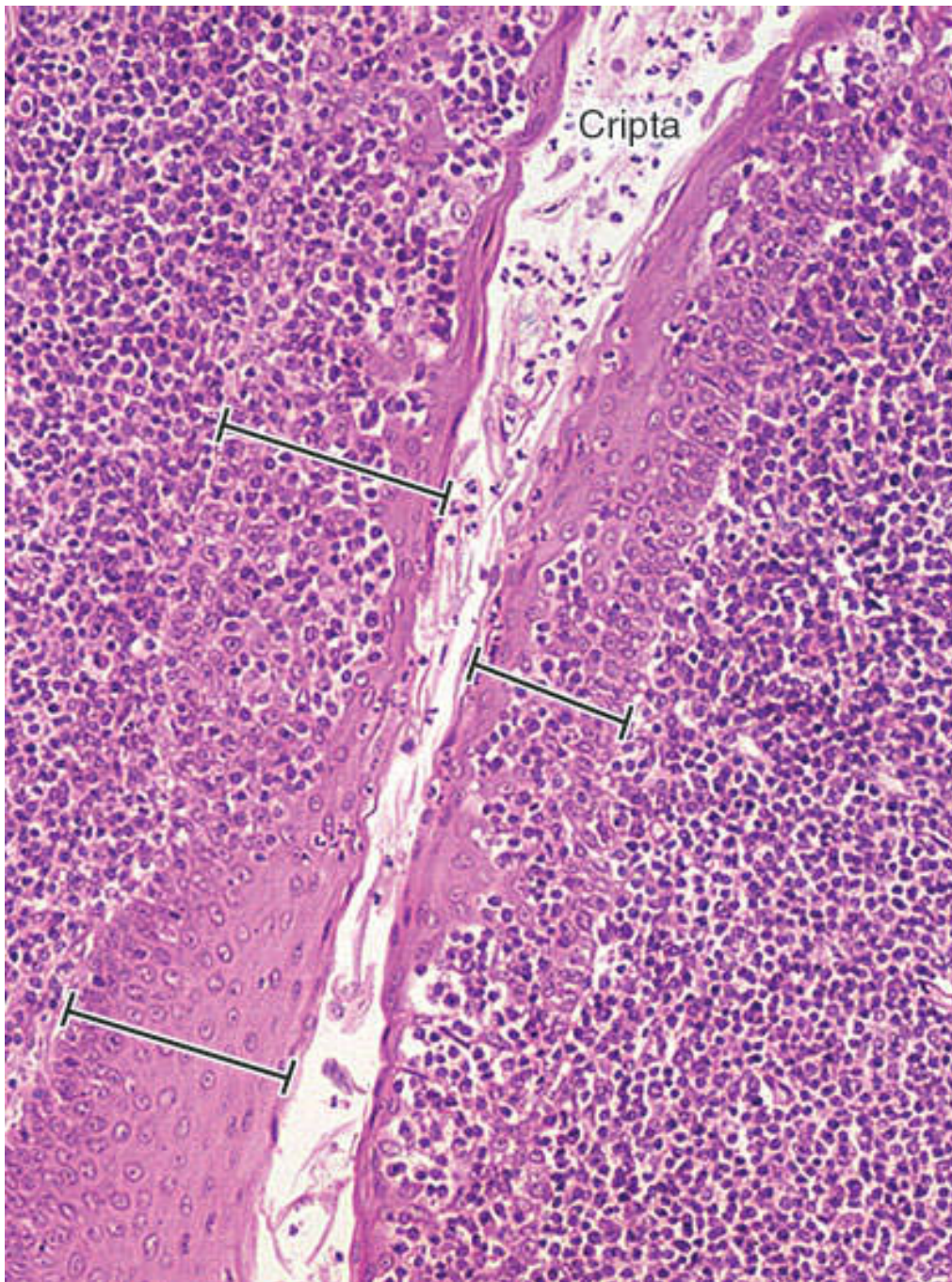
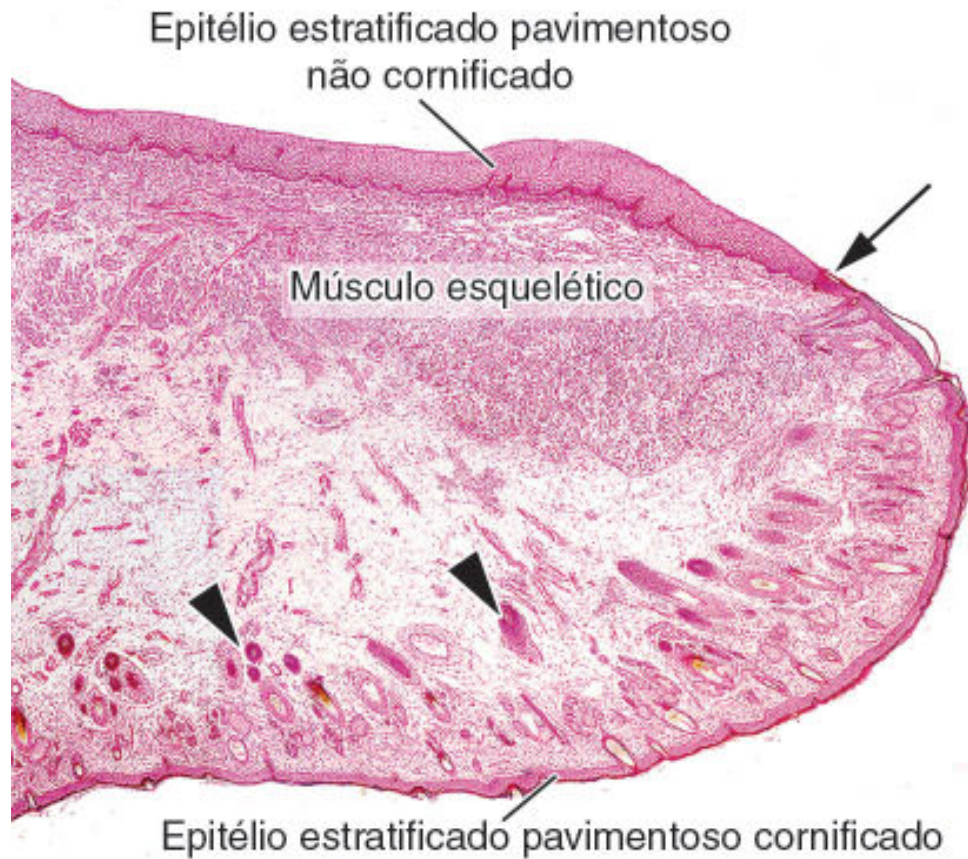
A11.9 Capilares sanguíneos. Esta figura contém uma artéria (A) e duas veias (V) de pequeno calibre. Compare a dimensão desses vasos com a dos capilares e com os núcleos de fibroblastos (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A11.10 Capilares sanguíneos. Os menores capilares são formados por uma célula endotelial que se enrola como um tubo (*pontas de seta*). Compare suas dimensões com as de uma arteríola (Ar) e de uma vênula (V). A imagem de um dos capilares está aumentada em **C**, em que se pode notar que o diâmetro de seu lúmen é um pouco maior que o diâmetro de uma hemácia (*seta*). (HE. Grande aumento.)

A11.11 Capilares sanguíneos. As figuras contêm quatro capilares. Na parede de dois capilares há células denominadas **pericitos**, que envolvem esses vasos. As *setas* apontam os núcleos dos pericitos. (HE. Grande aumento.)

A11.12 Capilares sinusoides. Estes capilares (S) são encontrados em alguns órgãos (os da figura situam-se no baço). Eles têm lúmen amplo e irregular e são revestidos por células endoteliais (*pontas de seta*) organizadas em uma camada descontínua. (HE. Médio aumento.)

A11.13 Endocárdio. É uma camada delgada de tecido conjuntivo revestida por células endoteliais (*setas*) e que reveste as cavidades cardíacas. Frequentemente se observa, junto ao endocárdio, uma população de fibras musculares cardíacas modificadas, denominadas **fibras de Purkinje** (P). São organizadas em delgados feixes e pertencem ao sistema condutor de impulsos do coração. Suas células são muito mais calibrosas que as do miocárdio, e seus núcleos (*pontas de seta*) são centrais. (HE. Médio aumento.)

A11.14 Pericárdio. É uma camada de tecido conjuntivo geralmente mais espessa que o endocárdio e que reveste externamente o miocárdio. Sua superfície é revestida por um epitélio simples pavimentoso – um mesotélio (*setas*). Frequentemente há depósitos de tecido adiposo junto ao pericárdio. (HE. Pequeno aumento.)

A11.15 Válvula cardíaca. Parte de uma válvula (V) está representada na figura. É constituída de tecido conjuntivo denso revestido por endotélio e está firmemente ancorada no esqueleto fibroso do coração. (HE. Pequeno aumento.)

A11.16 Esqueleto fibroso do coração. Esse componente de suporte do coração é formado por tecido conjuntivo denso. As fibras musculares cardíacas aderem firmemente ao esqueleto fibroso por meio de imbricação de suas fibras com o tecido conjuntivo (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A11.17 Vasos linfáticos. Os vasos linfáticos de médio e pequeno calibre têm lúmen irregular e parede muito delgada em relação ao diâmetro do lúmen (L). Frequentemente (mas não esses da figura) contêm um material cor-de-rosa, homogêneo, representado pela linfa, além de células, principalmente linfócitos. Válvulas são comumente encontradas nesses vasos (*pontas de seta*). (HE. Pequeno aumento.)

A12.1 Células do sangue. Exemplos de leucócitos granulócitos (neutrófilo, eosinófilo, basófilo) e leucócitos agranulócitos (monócito, linfócito). Um dos neutrófilos segmentados mostra cromatina sexual (*ponta de seta*), indicando que foi obtido de pessoa do sexo feminino. (Leishman. Grande aumento.)

A13.1 Medula óssea hematógena. A imagem é de uma secção de canal medular. O tecido hemocitopoético se organiza em **cordões de células** (*setas*) ao lado de **sinusoides sanguíneos** e de **células adiposas**. Em secções, é muito difícil reconhecer e diagnosticar células deste tecido, exceto os **megacariócitos** (*pontas de seta*), células muito volumosas e com núcleos lobulados. (HE. Médio aumento.)

A13.2 Em um **esfregaço de células da medula hematógena** obtidas por punção, as células podem ser diagnosticadas. Na figura, há células da linhagem eritrocítica (E). A maior delas, *à direita*, é mais primitiva, e as menores são mais diferenciadas, já tendo perdido parte de seu citoplasma. As células mais diferenciadas da linhagem granulocítica (Gr) são reconhecidas pelos seus núcleos em forma de ferradura ou em início de lobulação e pela presença de

grãos específicos de cada tipo celular no citoplasma. Além dessas células, há muitas hemácias maduras, circulantes. (Leishman. Grande aumento.)

A13.3 Esfregaço de células da medula hematógena. Uma célula primitiva da linhagem eritrocítica (E) está cercada por várias células da linhagem granulocítica (Gr). (Leishman. Grande aumento.)

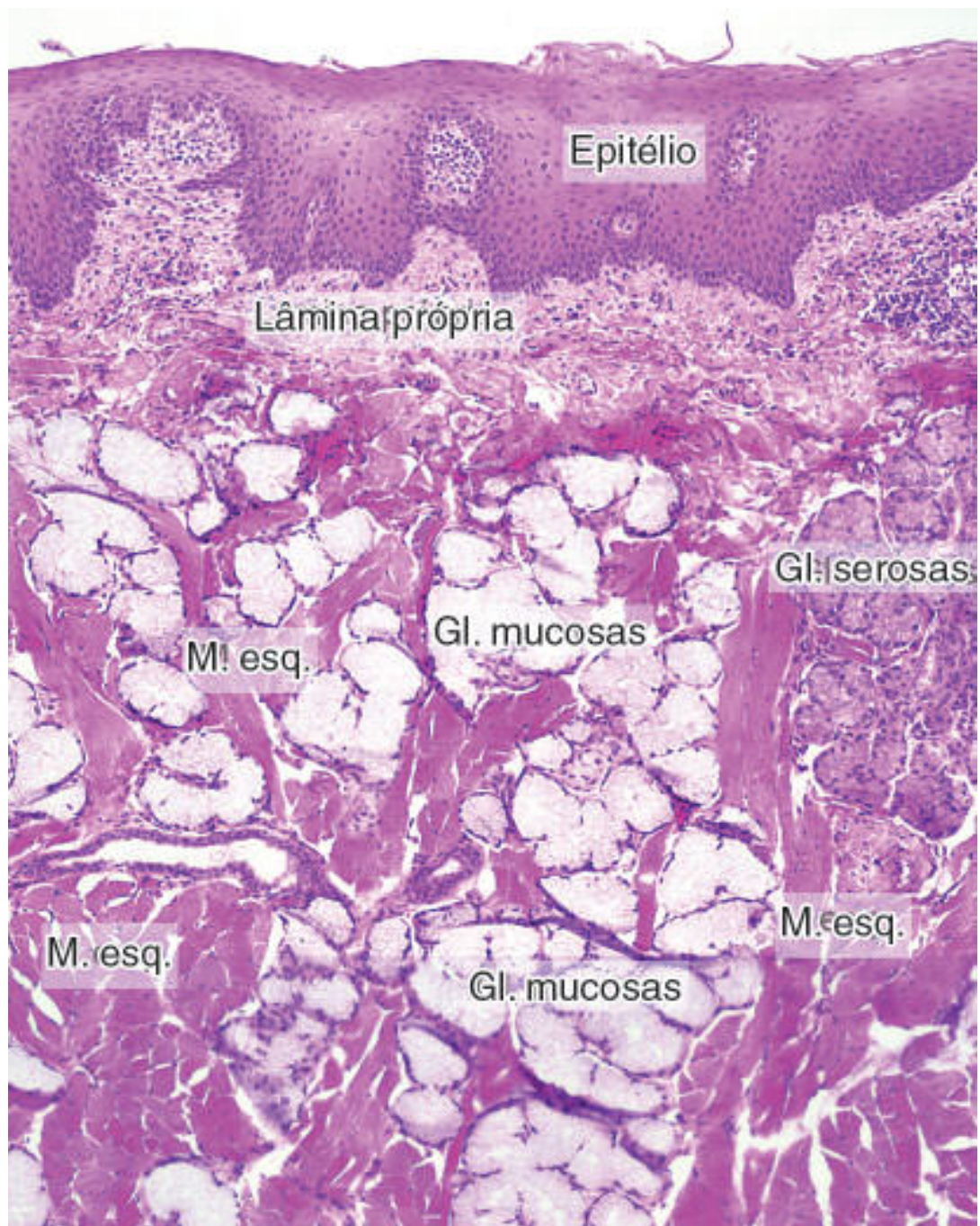
A13.4 Esfregaço de células da medula hematógena. Há várias células da linhagem eritrocítica (E) em diferentes graus de diferenciação, além de células de linhagem granulocítica (Gr) cujos núcleos indicam o estágio de bastonete. (Leishman. Grande aumento.)

A14.1 Timo. O timo é formado por inúmeros **lóbulos**. Suas células se distribuem de modo a formar uma camada externa de coloração mais intensa (**camada cortical**) e uma camada interna de coloração menos intensa (**camada medular**). Com frequência se observa que a camada medular se continua de um lóbulo para outro (*seta*). (HE. Pequeno aumento.)

A14.2 Timo. Os **corpúsculos de Hassall**, situados na camada medular, são estruturas muito características do timo. Células com núcleos claros e alongados são provavelmente **células reticulares epiteliais** (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A14.3 Timo. Detalhe de um **corpúsculo de Hassall** cujas células frequentemente formam camadas concêntricas em torno de estruturas que parecem ser restos de células. A *seta* indica uma célula reticular epitelial. (HE. Grande aumento.)

A14.4 Linfonodo. Os linfonodos são revestidos por uma **cápsula** de tecido conjuntivo denso modelado. Apresentam uma camada externa (**camada cortical**) onde se localizam **folículos linfoides**, os quais frequentemente têm uma região central mais clara denominada **centro germinativo** (CG). A porção mais profunda da cortical (**região paracortical**) não tem limites muito precisos. Dessa região partem cordões de células (*setas*) que constituem os **cordões medulares** da camada central do órgão (**camada medular**). (HE. Pequeno aumento.)

A14.5 Linfonodo. Entre a cápsula e o tecido linfoide mais condensado, há um espaço chamado de **seio subcapsular**, por onde percorre a linfa que penetrou o órgão. O detalhe mostra **células reticulares** que se prendem às paredes desse espaço (*pontas de seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A14.6 Linfonodo. O seio subcapsular continua-se em direção ao centro do órgão por meio de espaços denominados **seios peritrabeculares**, que correm junto a **trabéculas** de tecido conjuntivo provenientes da cápsula. (HE. Médio aumento.)

A14.7 Linfonodo. A figura mostra a **região medular** de um linfonodo. Os cordões onde as células estão mais concentradas são os **cordões medulares**, e entre os cordões há espaços com menos células denominados **seios medulares**, nos quais é possível observar inúmeras células de forma estrelada que formam uma rede, denominadas **células reticulares** (*pontas de seta*). O detalhe mostra um aumento maior de cordão medular, local em que se

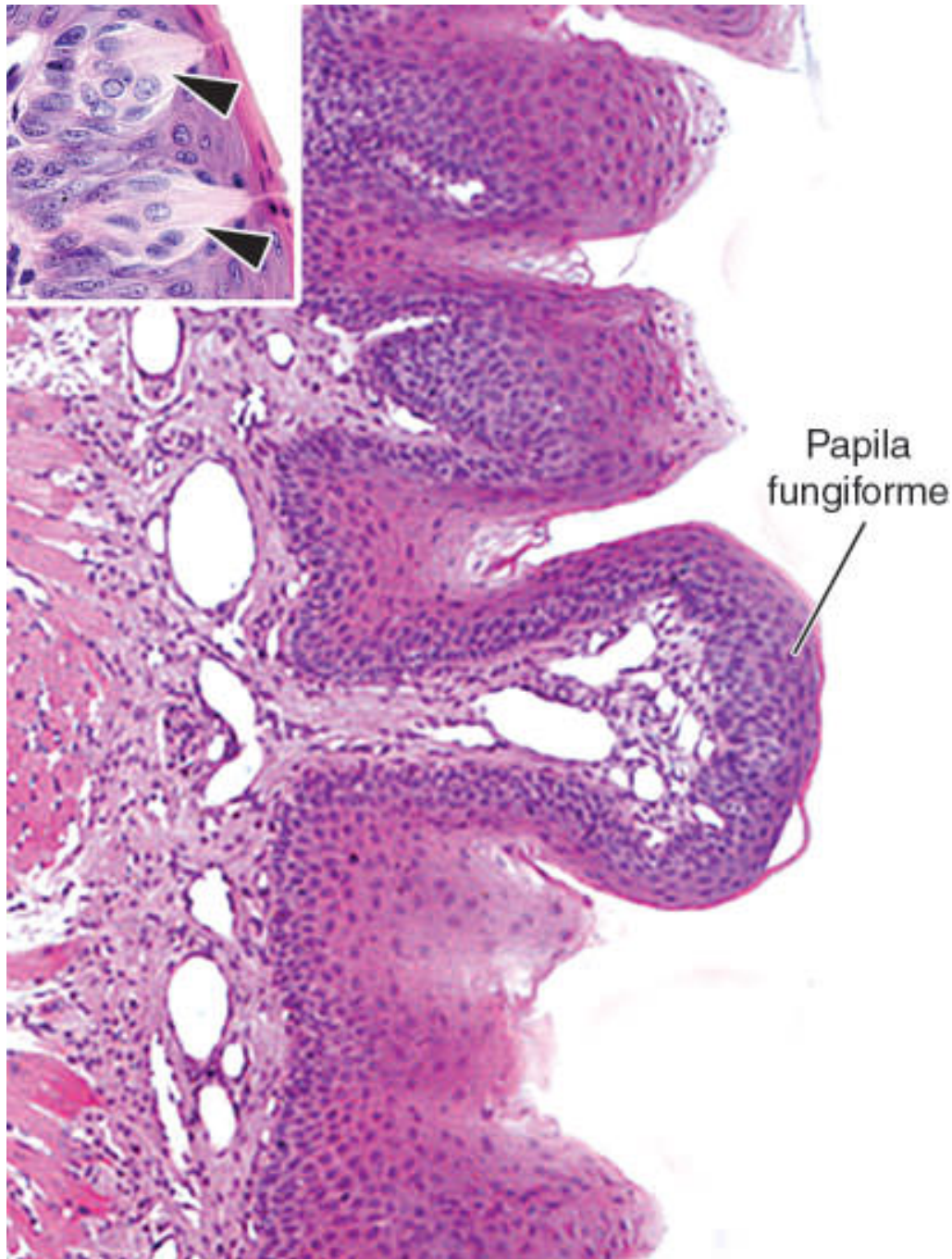
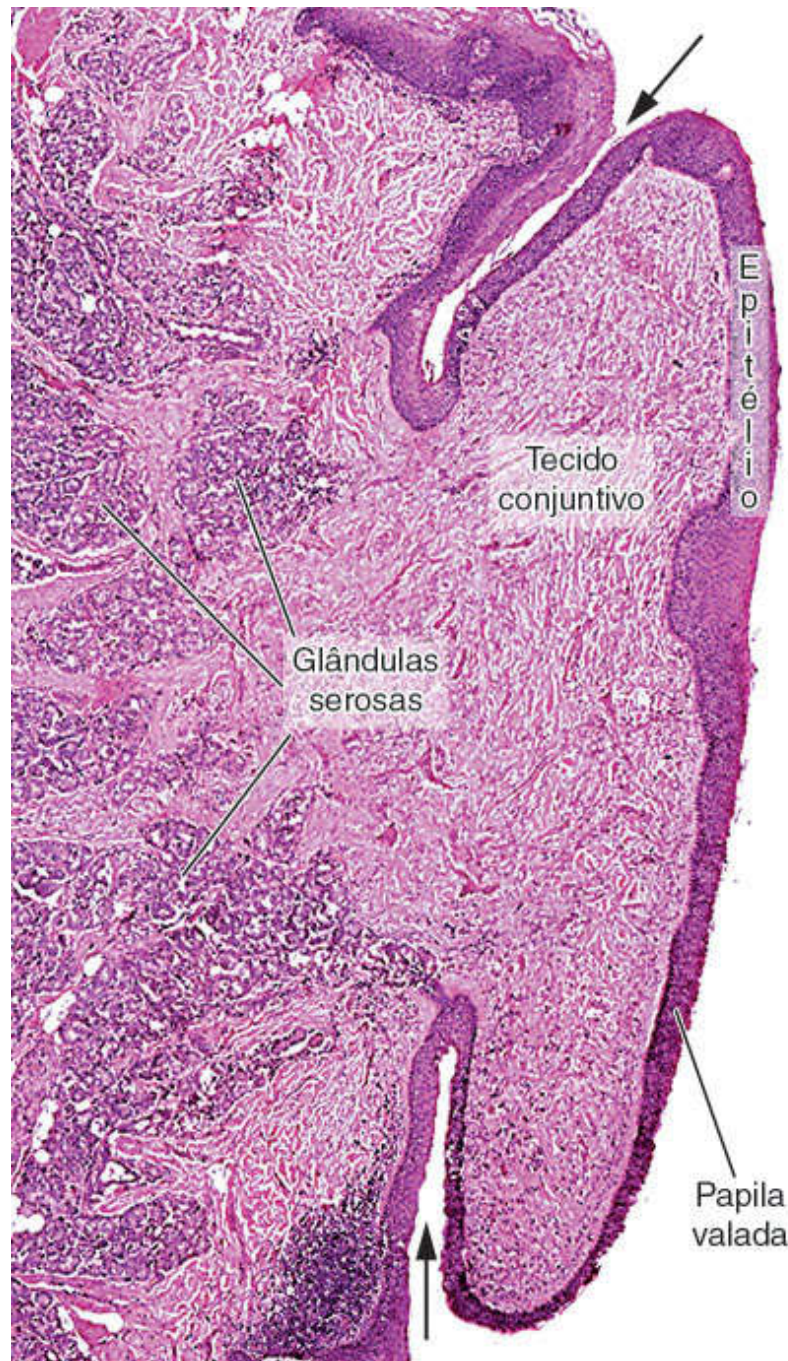
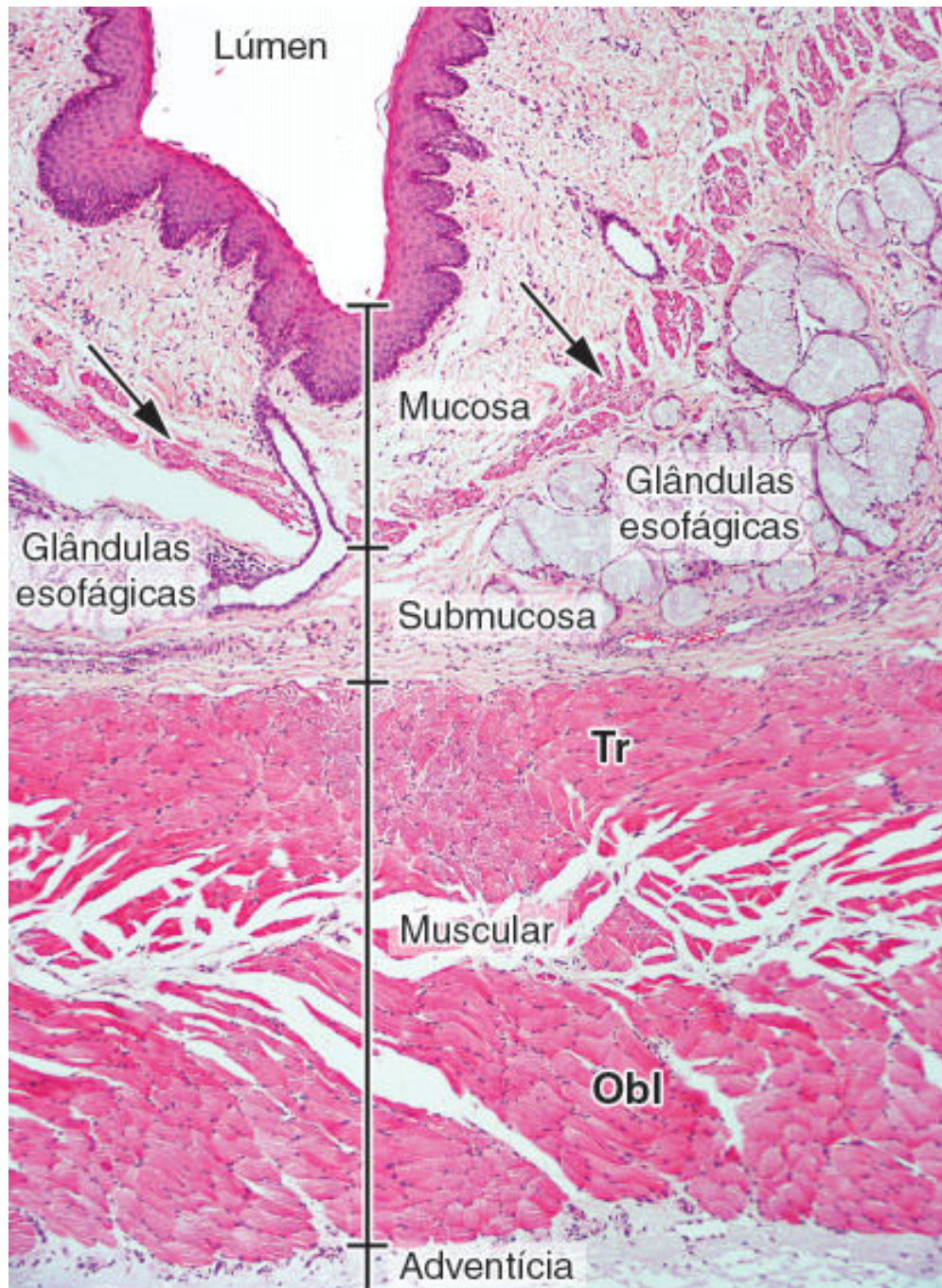
concentram **linfócitos** (L), **plasmócitos** (P) e, às vezes, **neutrófilos** (N). Veja também plasmócitos na Figura A5.5. (HE. Médio/grande aumento.)

A14.8 Linfonodo. **Região medular** de um linfonodo. Observe **cordões medulares** e **seios medulares**. No interior dos seios medulares, há frequentemente **macrófagos** (*ponta de seta*). No detalhe, observe **plasmócito** (P) e **linfócito** (L). Veja também plasmócitos na Figura A5.5. (HE. Grande aumento.)

A14.9 Baço. O baço é revestido por uma **cápsula** (*pontas de seta*) formada de tecido conjuntivo denso modelado e é constituído de dois componentes: as polpas branca e vermelha. Seus folículos linfoides, pertencentes à polpa branca, estão dispersos por todo o órgão, ao contrário dos linfonodos, que se localizam na periferia do órgão. Muitos exibem uma região central menos corada, o **centro germinativo** (CG). (HE. Pequeno aumento.)

A14.10 Baço. As pequenas artérias e arteríolas do baço são revestidas por uma grande quantidade de linfócitos que formam a chamada **bainha periarteriolar**, um dos componentes da **polpa branca** do baço. No detalhe, há uma arteríola seccionada transversalmente (*ponta de seta*) e sua respectiva bainha periarteriolar (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A14.11 Baço. Os linfócitos da bainha periarteriolar podem organizar-se em grandes aglomerados esféricos em torno de uma arteríola, formando **folículos linfoides**. Estes constituem o segundo componente da **polpa branca** do baço e caracteristicamente têm uma arteríola denominada **arteríola central do folículo** (*setas*), que nem sempre se situa no centro do folículo. Às vezes, como no caso da figura, há mais que uma arteríola central por folículo. As trabéculas (Tr) são prolongamentos de tecido conjuntivo originados da cápsula do baço. Fornecem

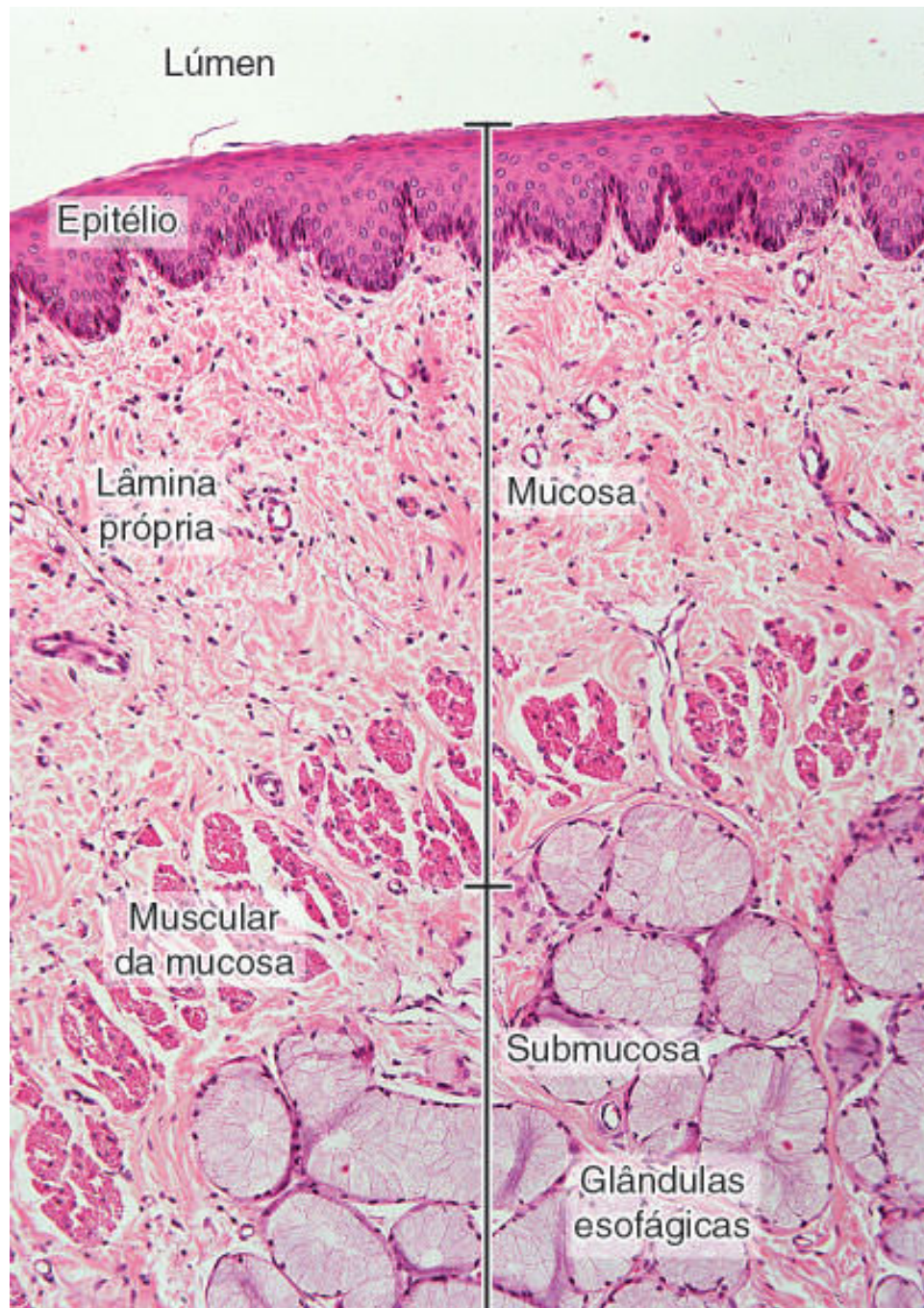
suporte mecânico para o baço e podem conter vasos sanguíneos. Os elipsoides (E) são vasos sanguíneos de lúmen diminuto (*ponta de seta*) envolvidos por espessa bainha de células. (HE. Pequeno/grande aumento.)

A14.12 Baço. A polpa vermelha do baço é formada por dois componentes: os **sinusoides** (S) e os **cordões esplênicos** (C), que são cordões de células situados entre os sinusoides. Observe trabéculas (T), de tecido conjuntivo. Veja também sinusoides e cordões esplênicos na Figura A11.12. (HE. Pequeno aumento.)

A14.13 Tonsila palatina. Tem como característica reentrâncias denominadas **criptas**, que se comunicam com a cavidade orofaríngea. As criptas são revestidas por **epitélio estratificado pavimentoso** (Ep), que é contínuo com o epitélio bucal. Abaixo do epitélio existe tecido linfoide composto por linfócitos que se estendem pelo tecido conjuntivo, além de **folículos linfoides** (F). (HE. Pequeno aumento.)

A14.14 Tonsila palatina. Trechos do epitélio que reveste as criptas são comumente infiltrados por linfócitos ou por leucócitos granulócitos. A *barra inferior esquerda* mostra um trecho de epitélio intacto, não infiltrado, e as *barras superiores*, epitélio infiltrado por células. As criptas geralmente contêm leucócitos que atravessaram o epitélio. (HE. Médio aumento.)

A15.1 Lábio. Em uma secção transversal de um lábio, pode-se observar o local de transição (*seta*) entre o epitélio estratificado pavimentoso não cornificado (que recobre o "vermelho do lábio") e a porção mais externa recoberta por epitélio do mesmo tipo, porém cornificado. Essa última porção contém **folículos pilosos** no tecido conjuntivo (*pontas de seta*). O interior do lábio tem também **músculo esquelético**. (HE. Pequeno aumento.)

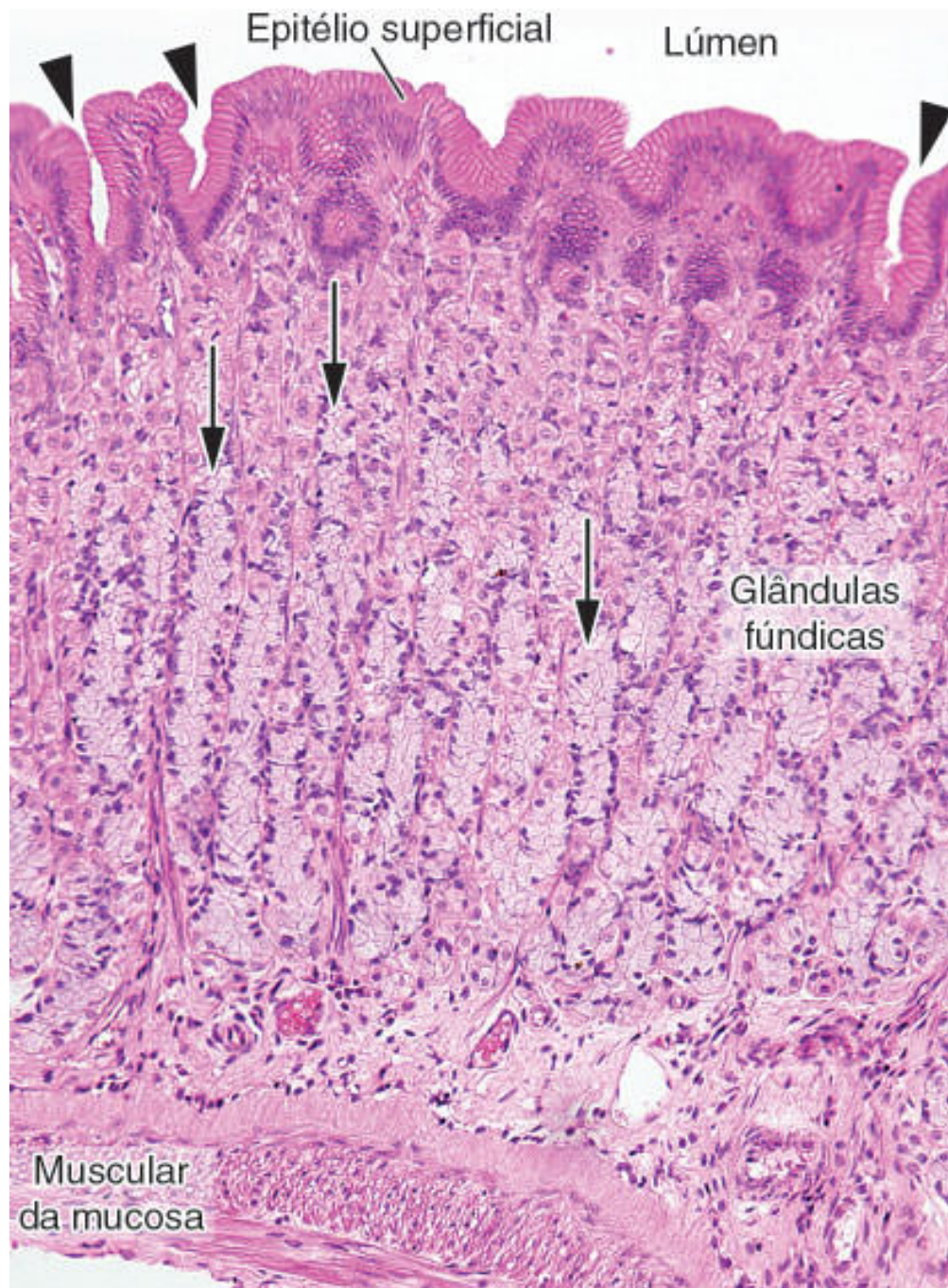
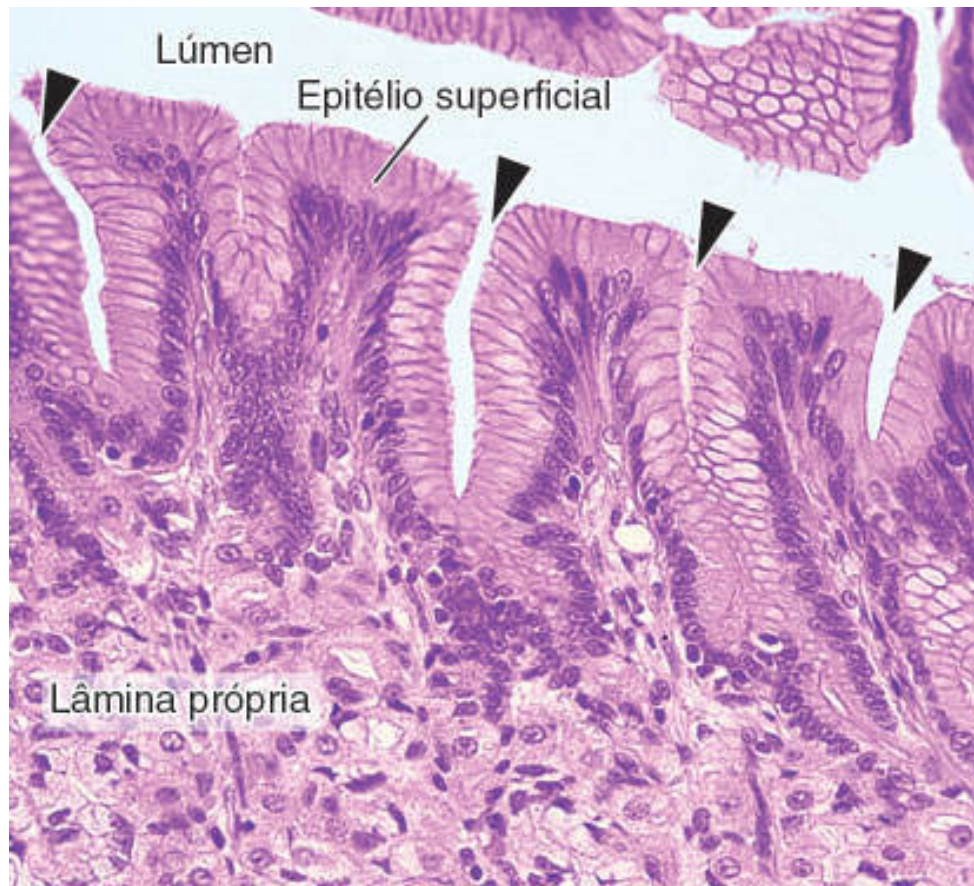
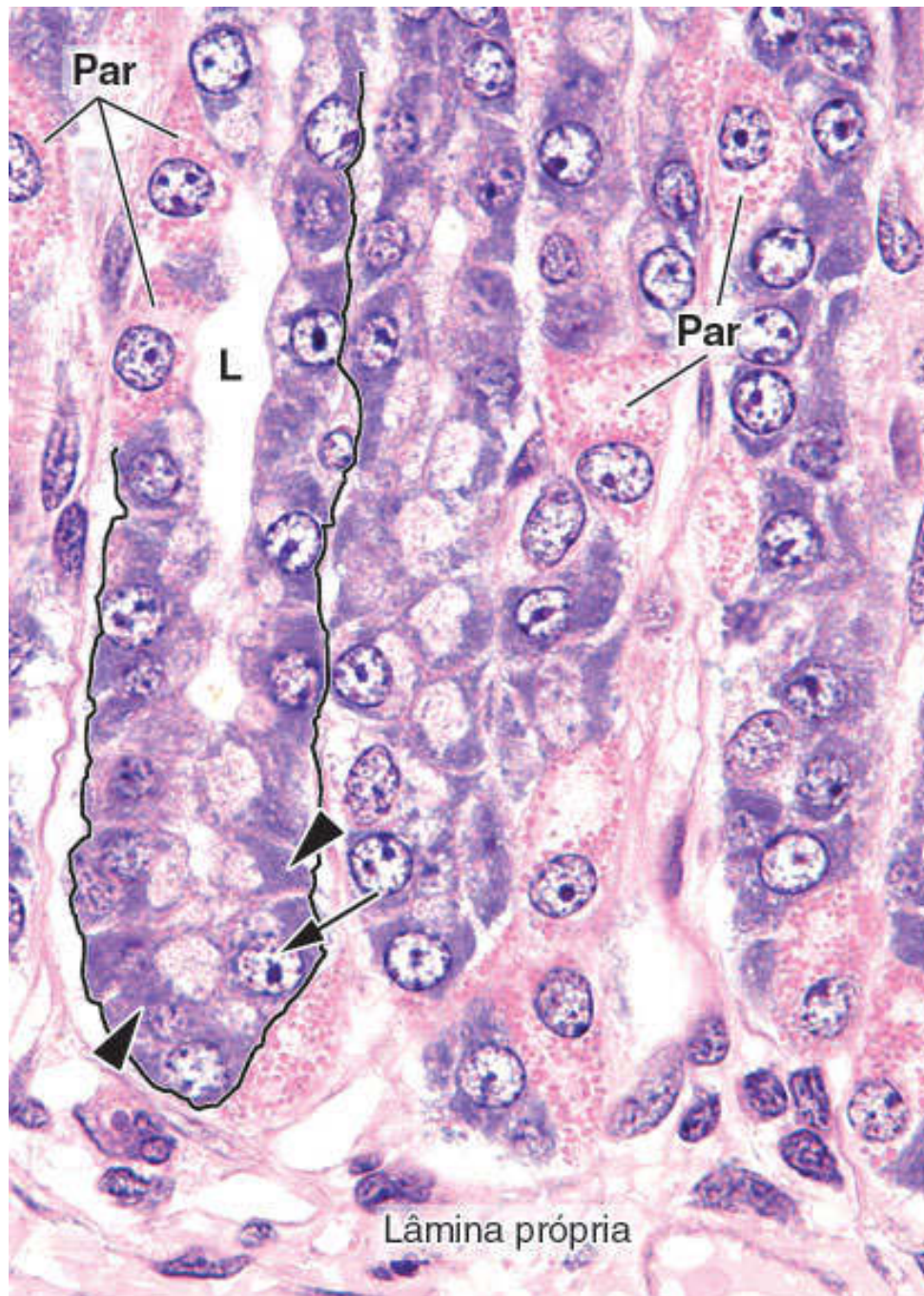
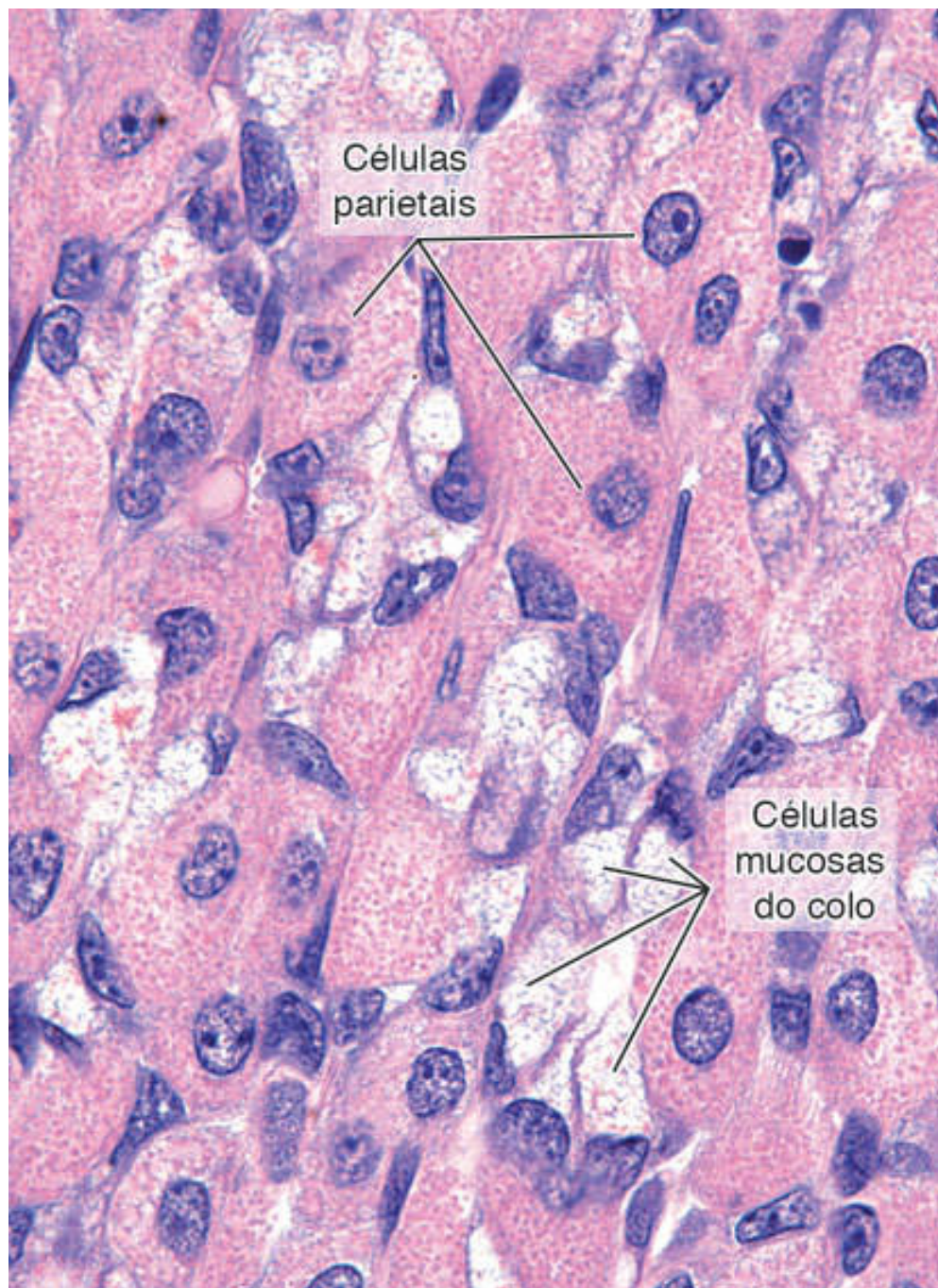
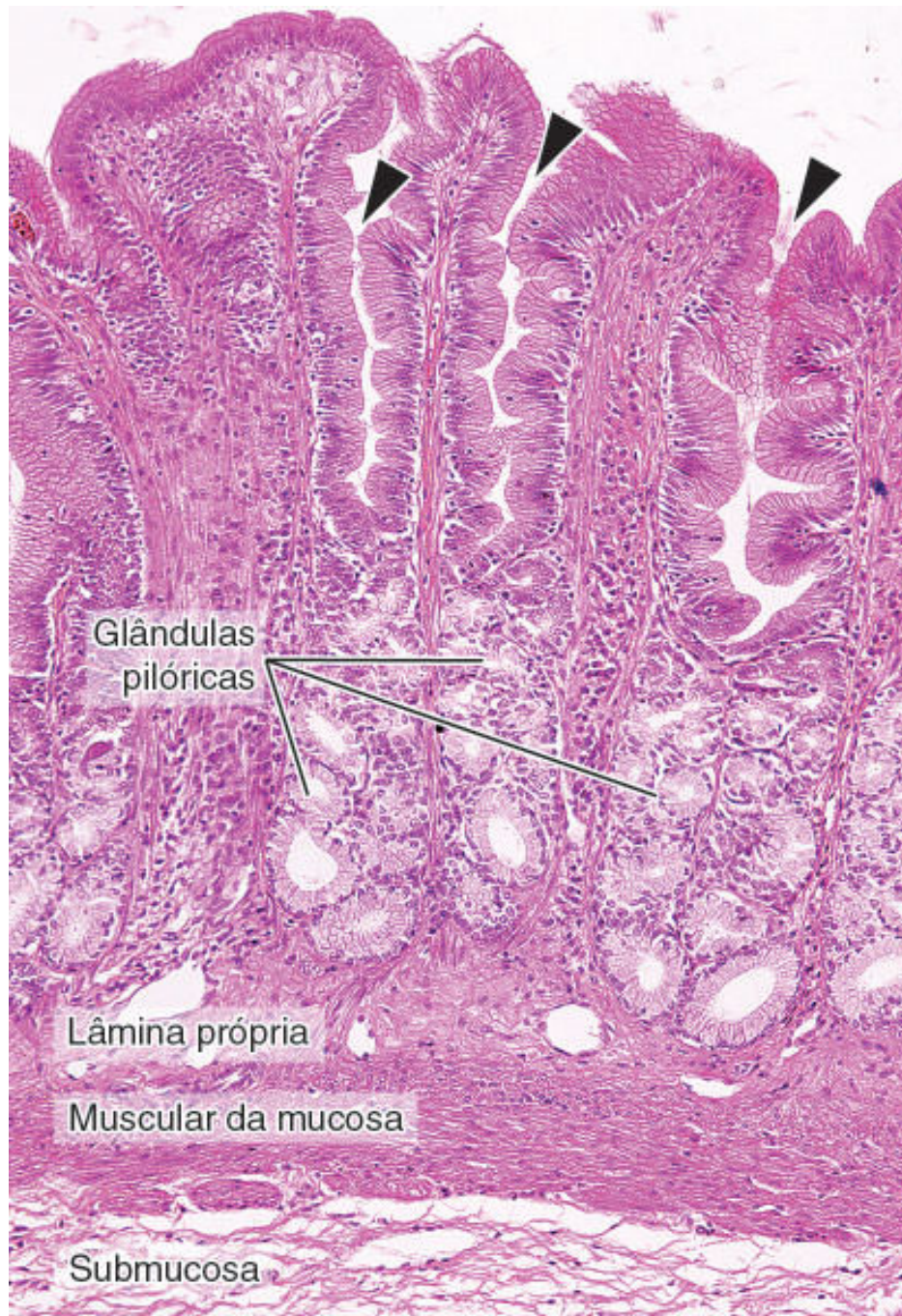
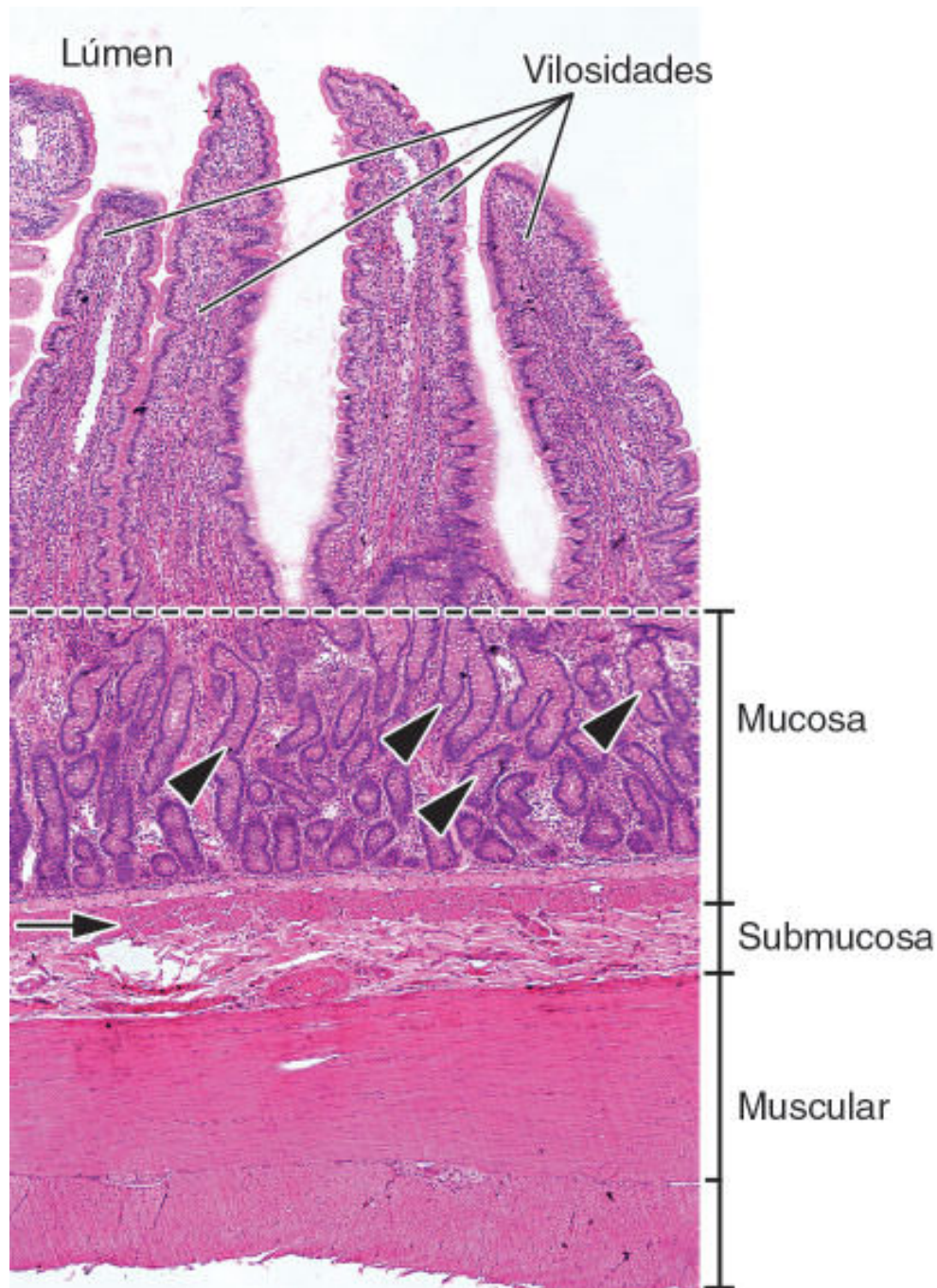
A15.2 Lábio. Detalhe da transição entre epitélio estratificado pavimentoso não cornificado (*à esquerda da seta*) e epitélio cornificado (*à direita da seta*). As *pontas de seta* indicam feixes de **músculo esquelético**. (HE. Médio aumento.)

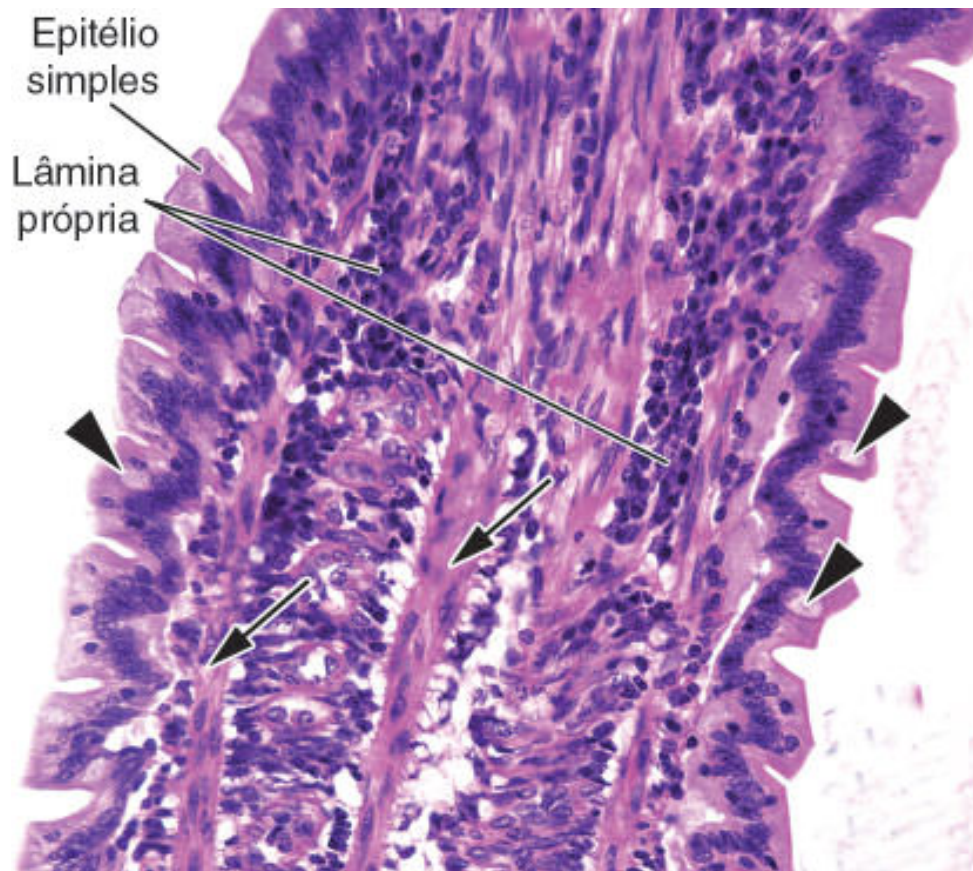
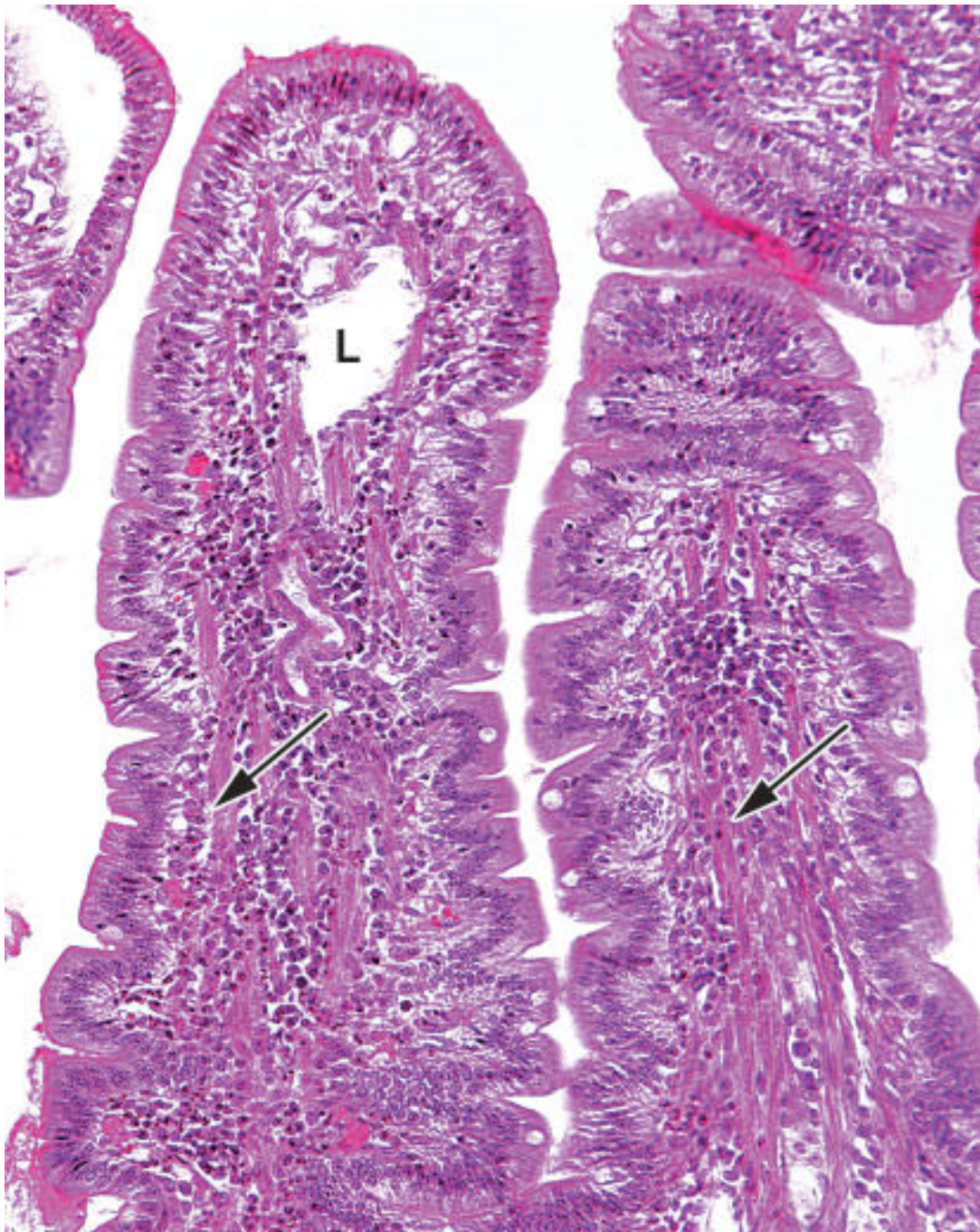
A15.3 Lábio. Detalhe do epitélio estratificado pavimentoso não cornificado. (HE. Grande aumento.)

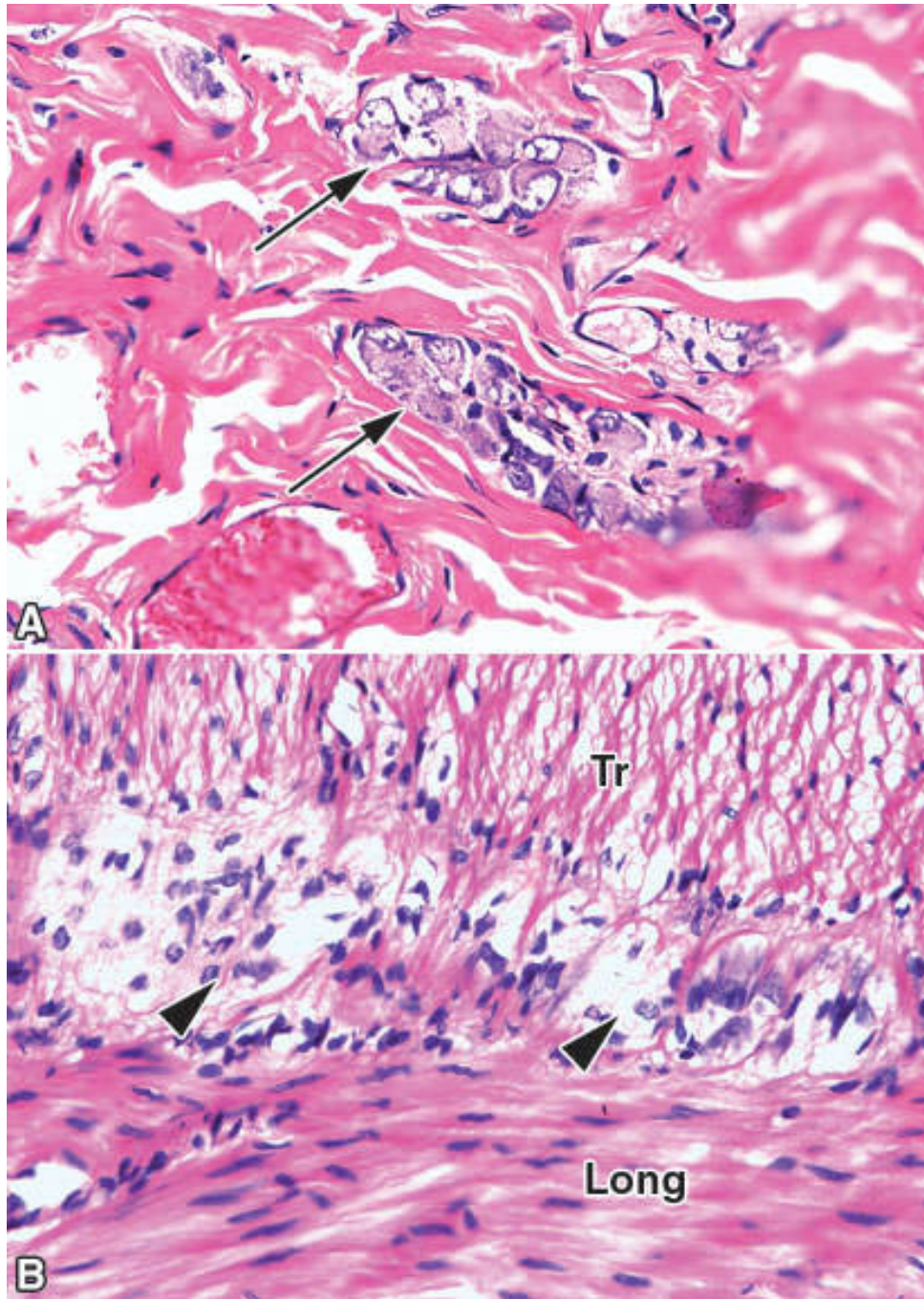
A15.4 Lábio. Detalhe do epitélio estratificado pavimentoso cornificado. As *setas* indicam **folículos pilosos**, e as *pontas de seta* indicam **glândulas sebáceas**. (HE. Grande aumento.)

A15.5 Língua. A imagem é da face ventral da língua, que é lisa e desprovida de papilas. O **epitélio estratificado pavimentoso** repousa sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo. A língua tem **glândulas mucosas** em grande quantidade e **glândulas serosas** em quantidade menor. Grande parte dela é ocupada por **músculo esquelético** tipicamente disposto em feixes organizados em diversas direções. M. esq.: músculo esquelético; Gl.: glândulas. (HE. Pequeno aumento.)

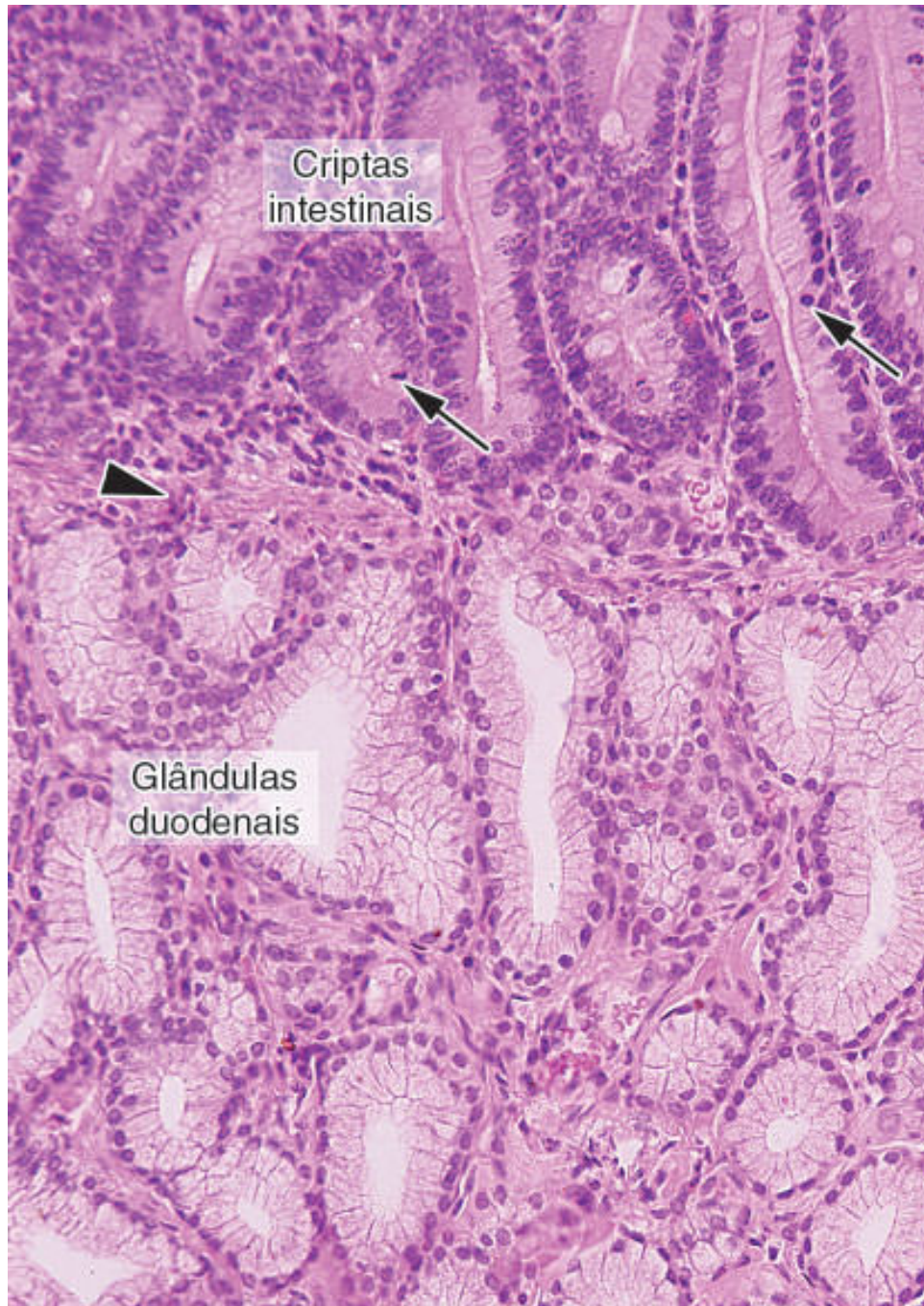
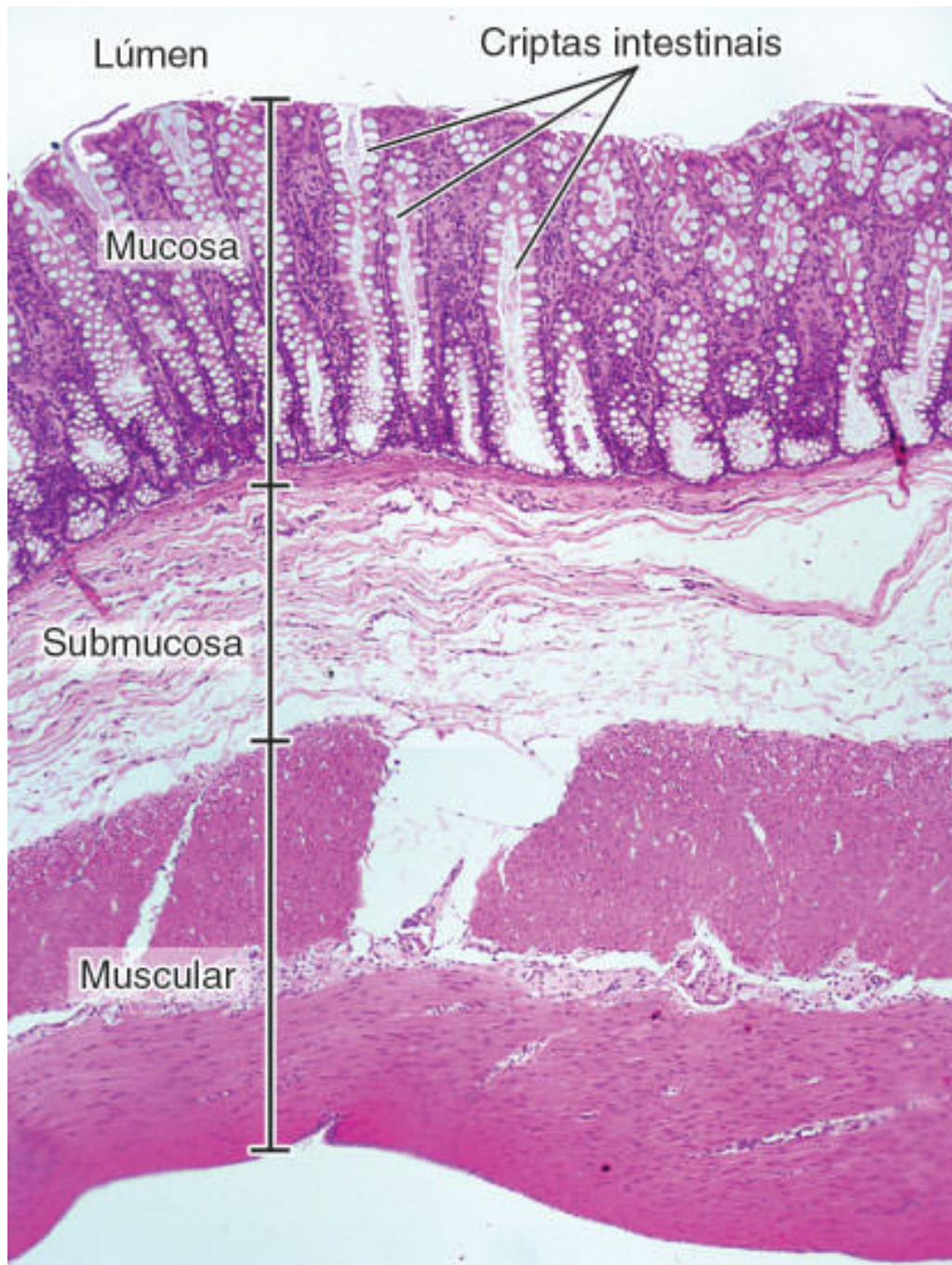
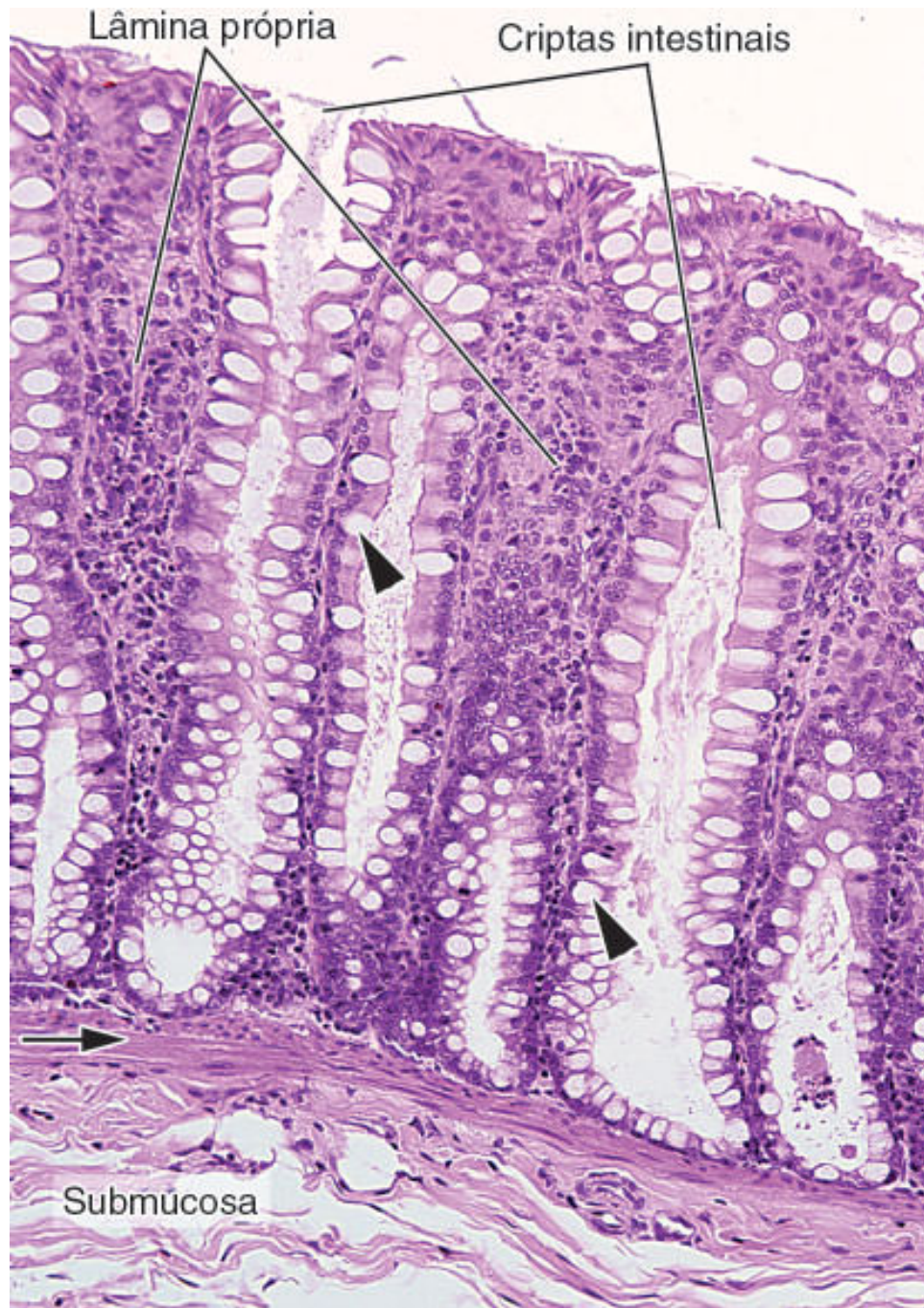
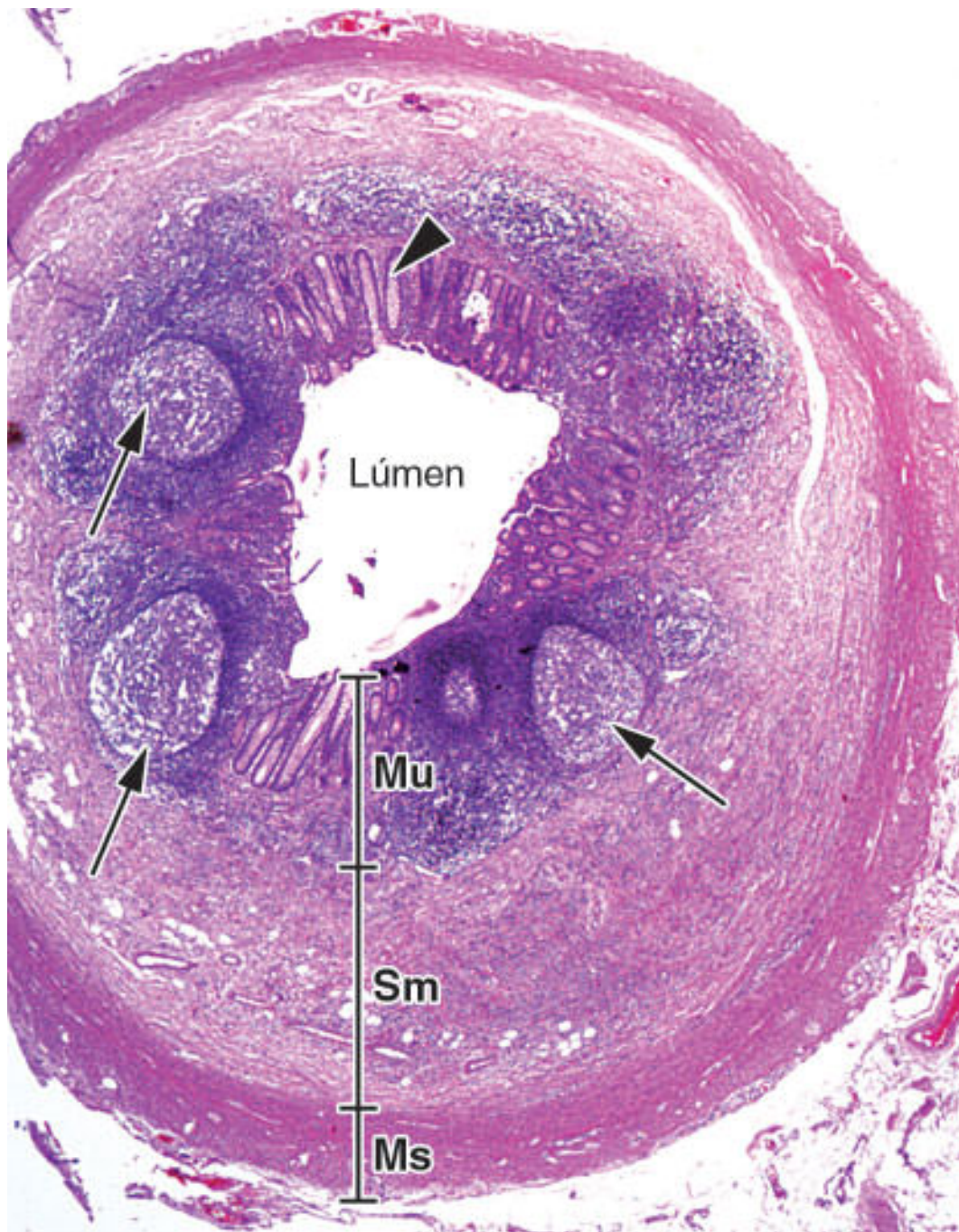
A15.6 Língua. A superfície da língua é revestida por **epitélio estratificado pavimentoso não cornificado**. A superfície dorsal da língua é muito irregular devido à existência de projeções: as **papilas linguais**. A imagem mostra **papilas filiformes**, com pontas agudas, apoiadas sobre tecido conjuntivo. As papilas linguais sempre têm um eixo central de tecido conjuntivo. Observe feixes de **músculo esquelético** seccionados em várias direções – transversais (T) e longitudinais (L). (HE. Médio aumento.)

A15.7 Língua. A **papila fungiforme** tem esse nome porque sua porção superior é achatada, à semelhança de certos cogumelos. Seu eixo central é de tecido conjuntivo. O epitélio dessas papilas, das papilas valadas e do epitélio que reveste o restante da cavidade bucal contém muitos **corpúsculos gustativos**, apresentados no detalhe (*pontas de seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A15.8 Língua. **Papila valada** de grandes dimensões, superfície achatada e a típica reentrância que circunda sua base (*setas*). **Glândulas serosas** estão geralmente presentes no tecido conjuntivo subjacente à papila. (HE. Pequeno aumento.)

A15.9 Esôfago. O tubo digestivo é constituído por quatro camadas. A **camada mucosa**, mais superficial, é seguida pela **camada submucosa**. A **camada muscular** é formada por duas subcamadas de músculo, aqui vistas em secção transversal (Tr) e secção oblíqua (Obl). O esôfago é envolvido externamente por uma **camada adventícia** composta de tecido conjuntivo. Na porção inicial do esôfago (terço superior), há **glândulas esofágicas na camada submucosa**. São glândulas do **tipo mucoso**. As *setas* indicam a muscular da mucosa. O

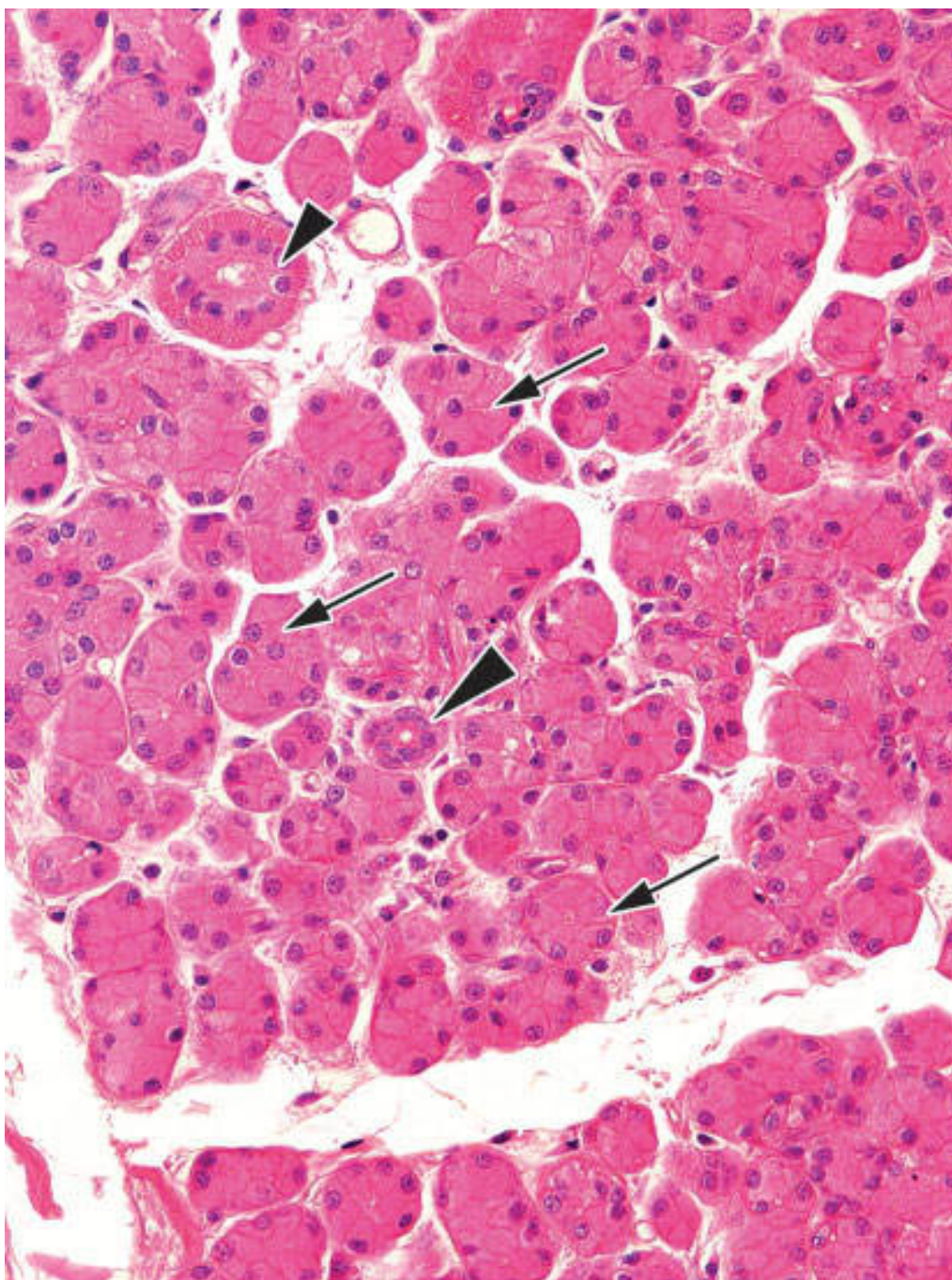
esôfago e o duodeno são os únicos locais do tubo digestivo que contêm glândulas na camada submucosa. A **musculatura externa**, que no terço superior é formada por músculo esquelético (presente na figura), é constituída por músculo liso no terço inferior do esôfago. (HE. Pequeno aumento.)

A15.10 Esôfago: terço superior. Observe **epitélio estratificado pavimentoso** na superfície da **camada mucosa**, apoiado sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo. A **muscular da mucosa**, constituída de feixes de **músculo liso**, marca o limite entre a camada mucosa e a **camada submucosa**, na qual são encontradas **glândulas esofágicas**. (HE. Médio aumento.)

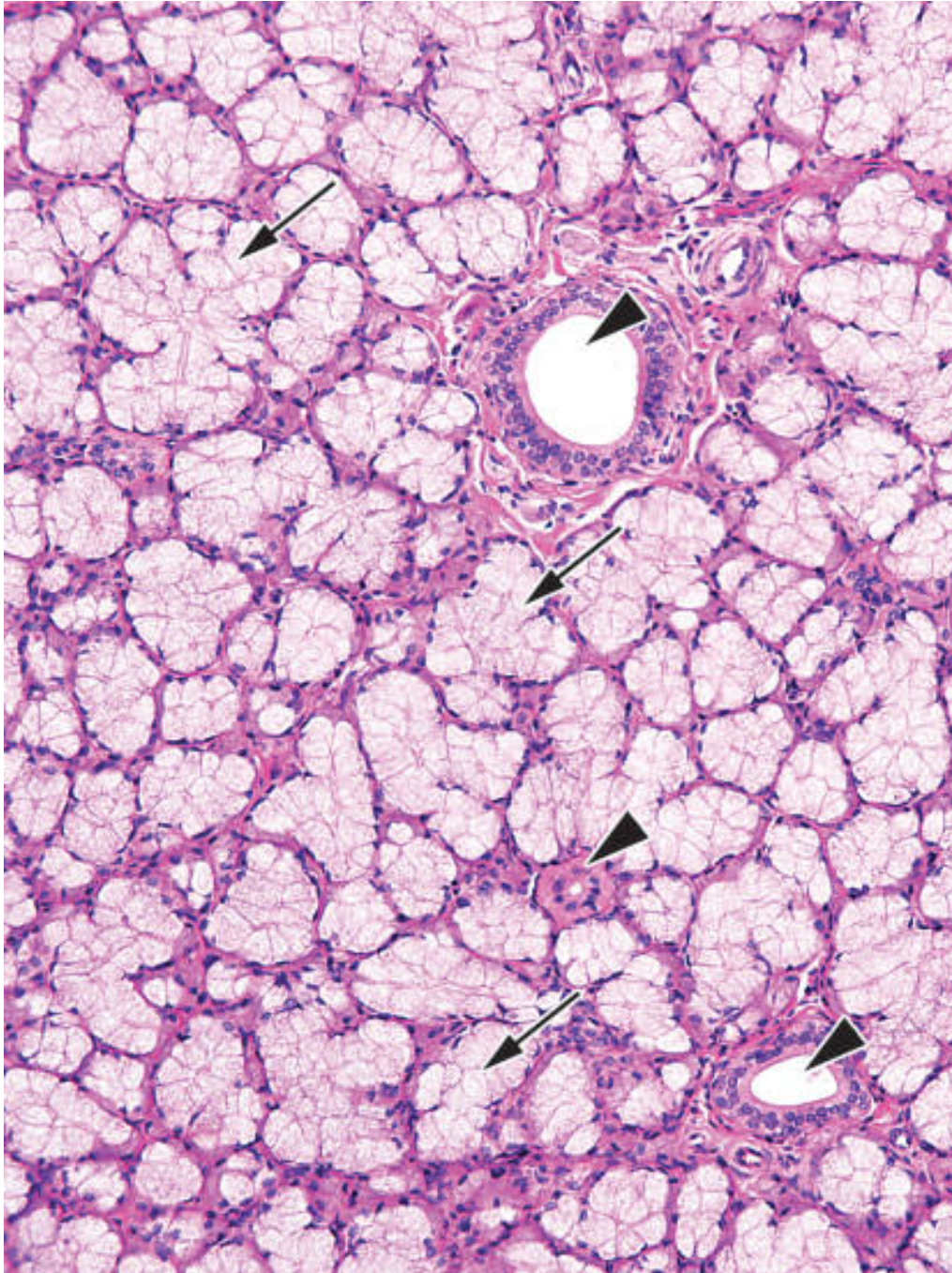
A15.11 Transição esôfago-estômago. Na porção final do esôfago, há uma transição abrupta (*ponta de seta*) entre o epitélio do esôfago e o epitélio do estômago, cuja superfície é irregular e revestida por epitélio simples colunar. As camadas das paredes de ambas as porções do tubo são contínuas. A camada **muscular externa** é constituída de músculo liso. As *setas* indicam a **muscular da mucosa**. (HE. Pequeno aumento.)

A15.12 Estômago. A figura mostra a mucosa do corpo e do fundo, que são as maiores regiões do estômago. A superfície da mucosa do órgão tipicamente tem reentrâncias denominadas **fossetas gástricas** (*pontas de seta*), no fundo das quais desembocam as glândulas da região do corpo, presentes na maior parte da mucosa do estômago. Essas glândulas (*setas*) são compostas de diferentes tipos de células, dependendo da sua localização na espessura da mucosa. (HE. Médio aumento.)

A15.13 Estômago. Superfície da mucosa formada por um **epitélio simples colunar**, contendo reentrâncias, as **fossetas gástricas** (*pontas de seta*). (HE. Grande aumento.)

A15.14 Glândulas da mucosa do corpo do estômago. A porção mais profunda das **glândulas tubulosas** contém fundamentalmente dois tipos de células: **células principais** (um grupo delas está destacado pela linha), formadas por células serosas com núcleos claros (*seta*), nucléolo proeminente e basofilia citoplasmática (*pontas de seta*); e **células parietais** (Par), acidófilas, esparsas entre as células principais. O **lúmen** (L) de uma das glândulas pode ser visualizado. (HE. Grande aumento. Imagem de Patrícia Gama.)

A15.15 Glândulas da mucosa do corpo do estômago. Na porção mais superficial das glândulas tubulosas, próximo a sua abertura nas fossetas, há, além das **células parietais**, outro tipo de célula secretora de muco: as **células mucosas do colo**. Assim como as células secretoras de muco de outros locais do organismo, seu citoplasma é claro e seu núcleo é “amassado” contra a base da célula. (HE. Grande aumento. Imagem de Patrícia Gama.)

A15.16 Mucosa e submucosa da região do antro pilórico do estômago. As fossetas gástricas no antro pilórico (*pontas de seta*) são mais profundas que no resto do estômago. As glândulas do corpo são, nesse local, substituídas por **glândulas pilóricas**. (HE. Pequeno aumento.)

A15.17 Organização do intestino delgado. A característica mais evidente do intestino delgado está presente na sua **camada mucosa**: são as **vilosidades intestinais**, prolongamentos da mucosa que se projetam para o lúmen do intestino. Elas partem de um plano (*linha tracejada*), onde se localizam as aberturas de inúmeras glândulas tubulosas. Essas glândulas são geralmente simples, denominadas **criptas intestinais** (*pontas de seta*). Veja também a Figura A4.10. A camada mucosa tem uma **muscular da mucosa** (*seta*)

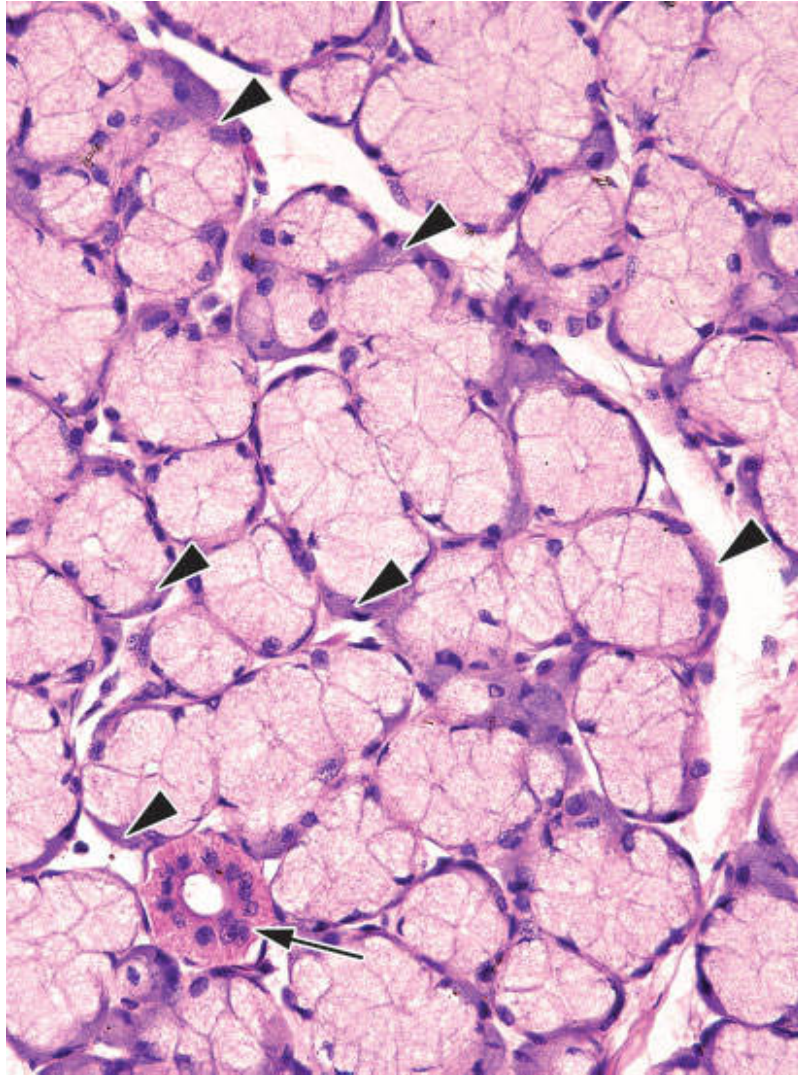
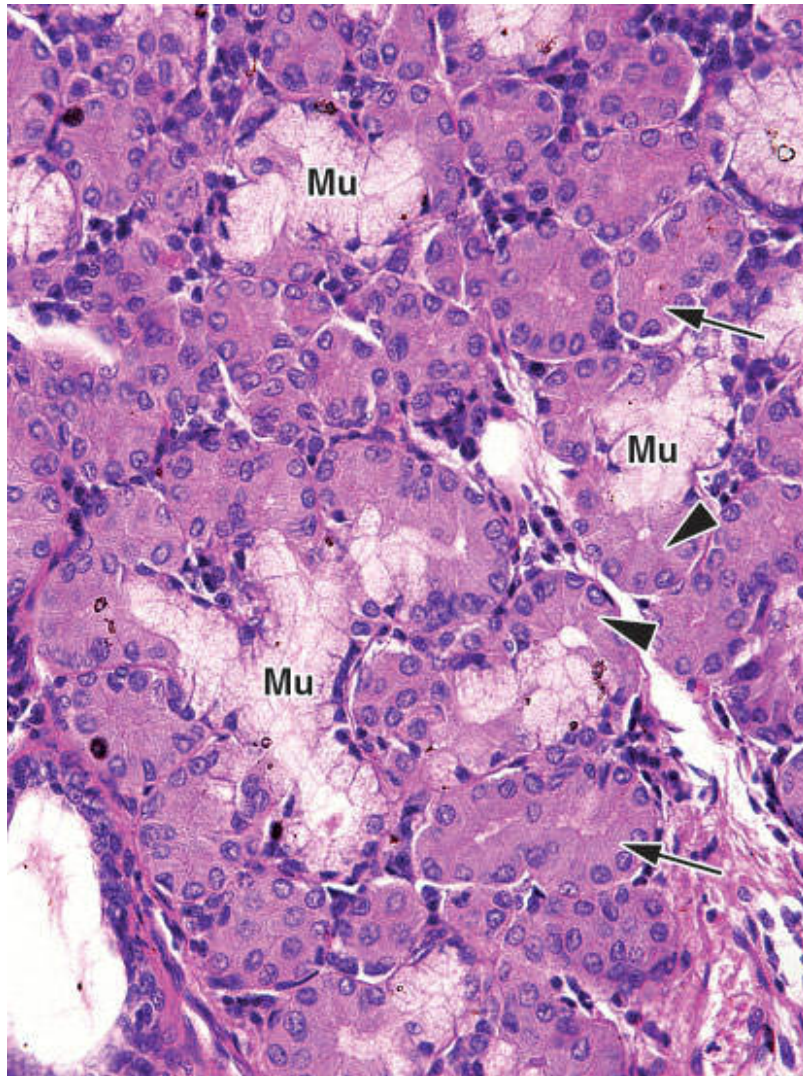
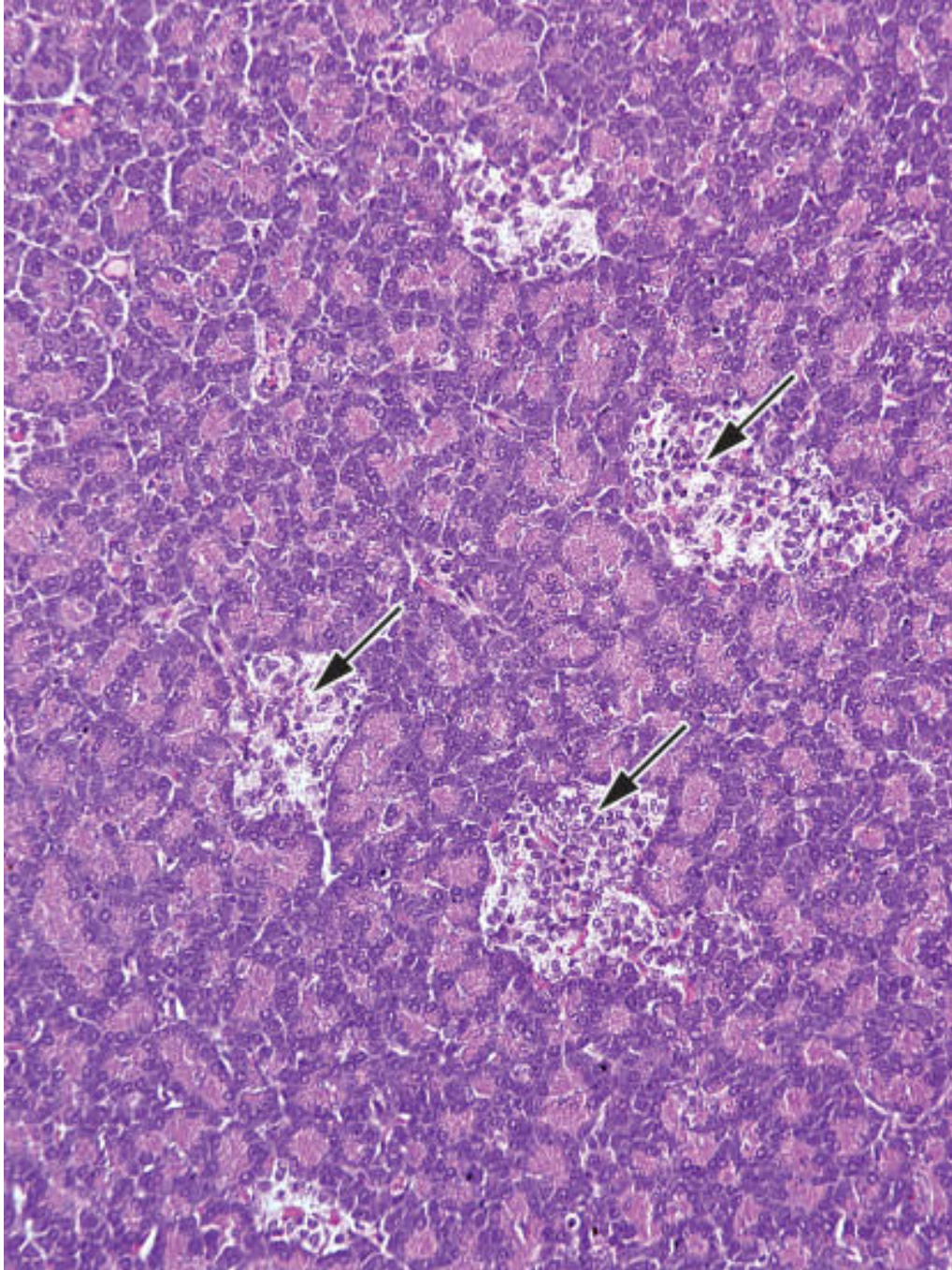
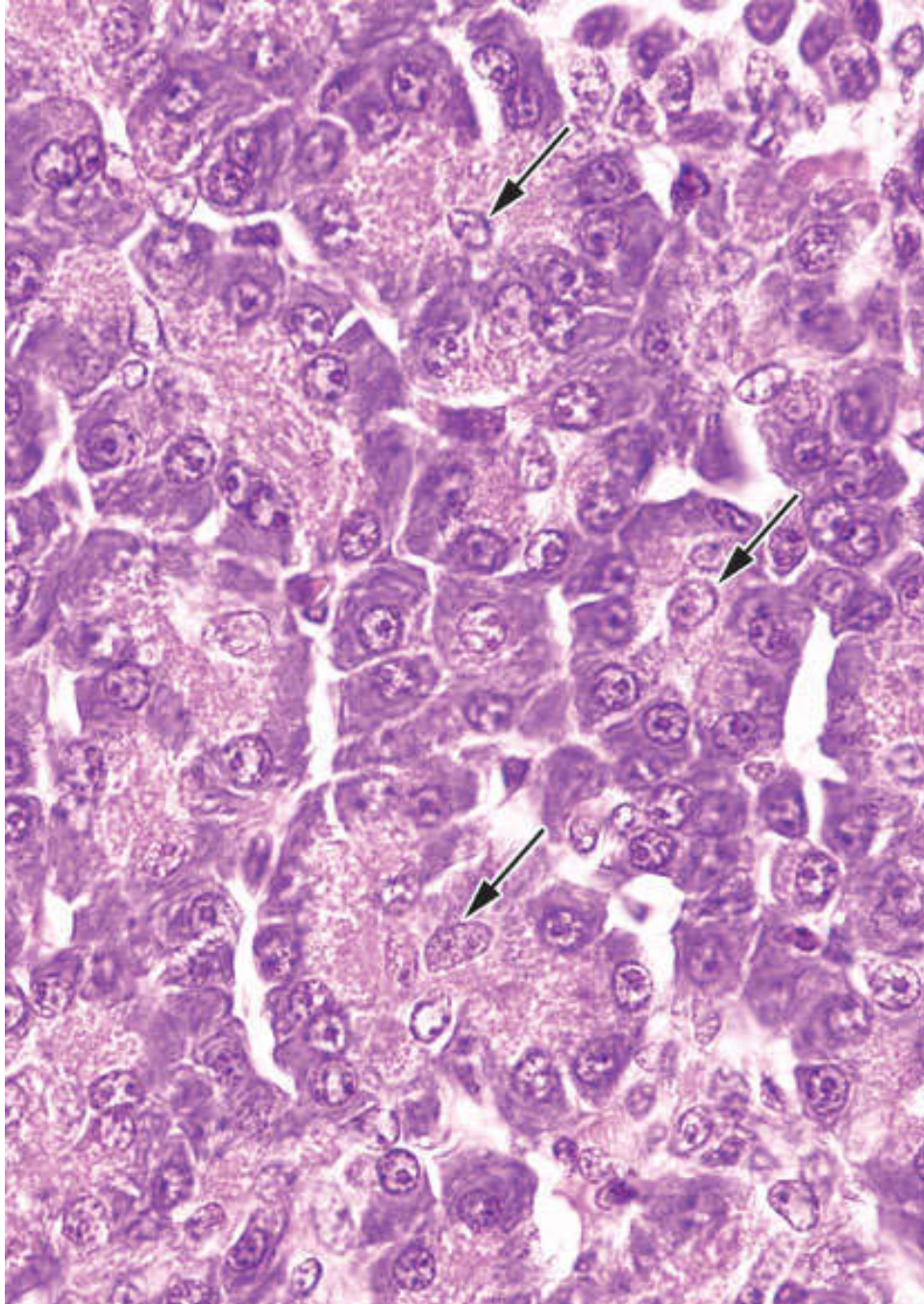
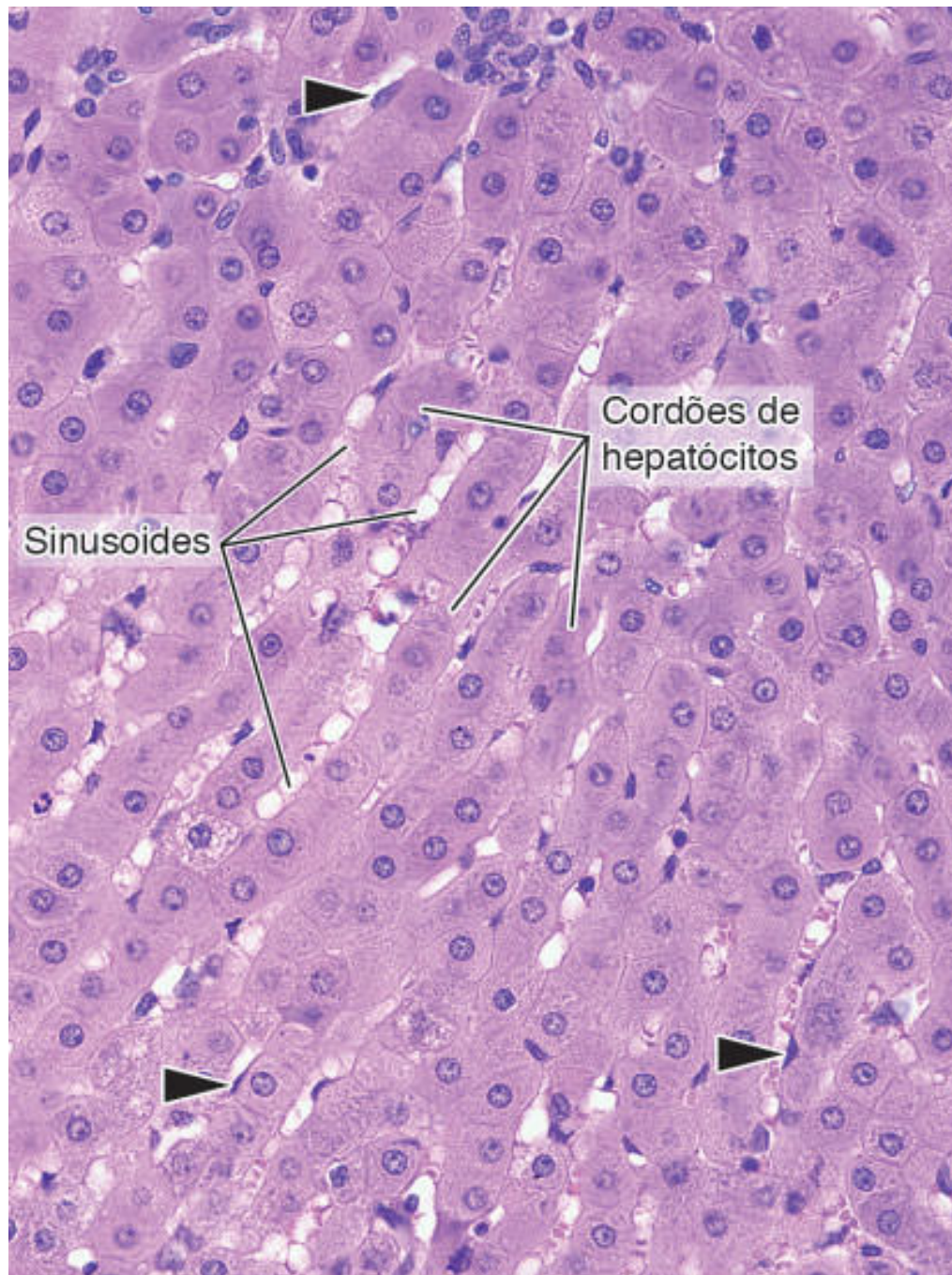
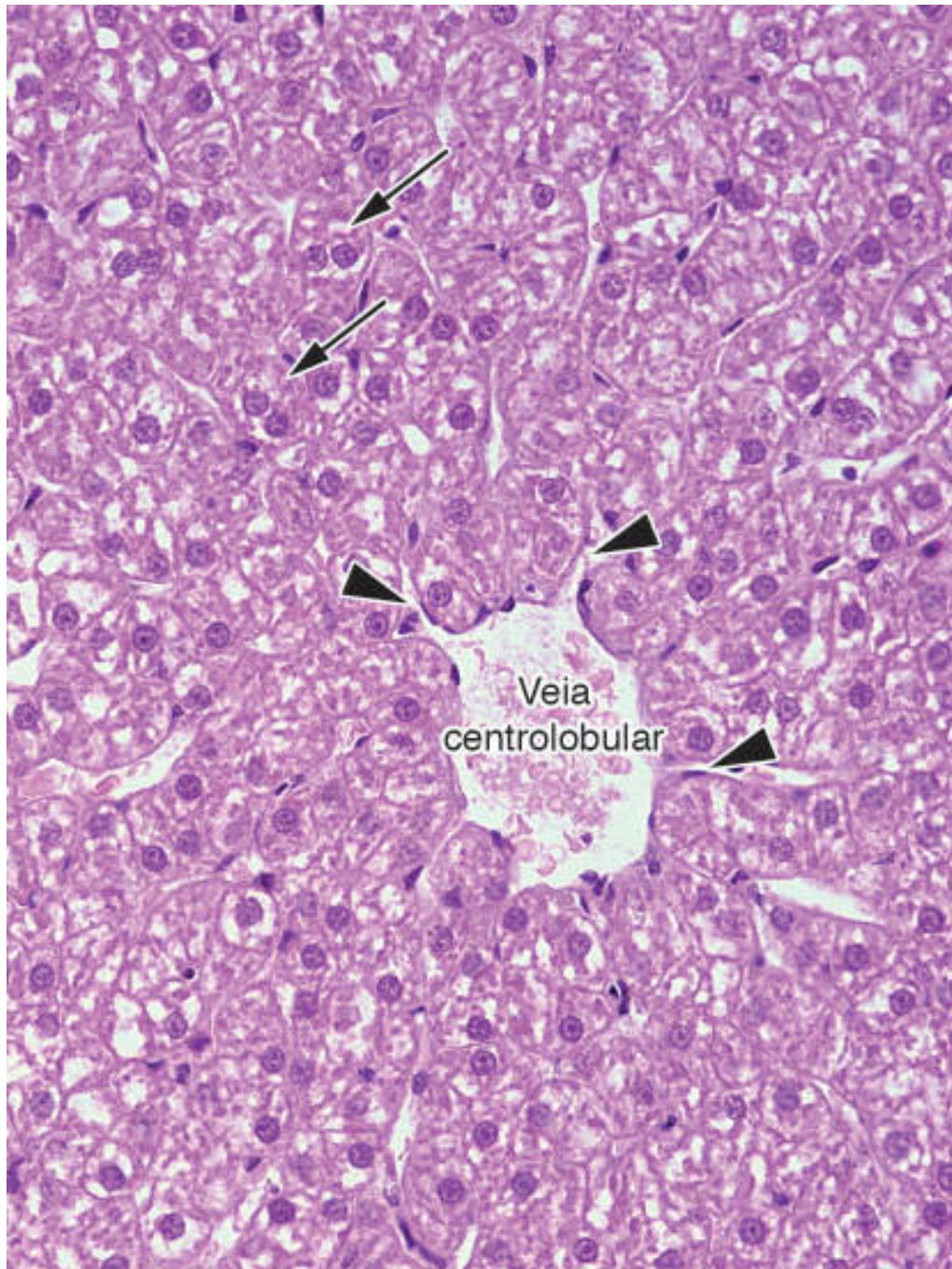
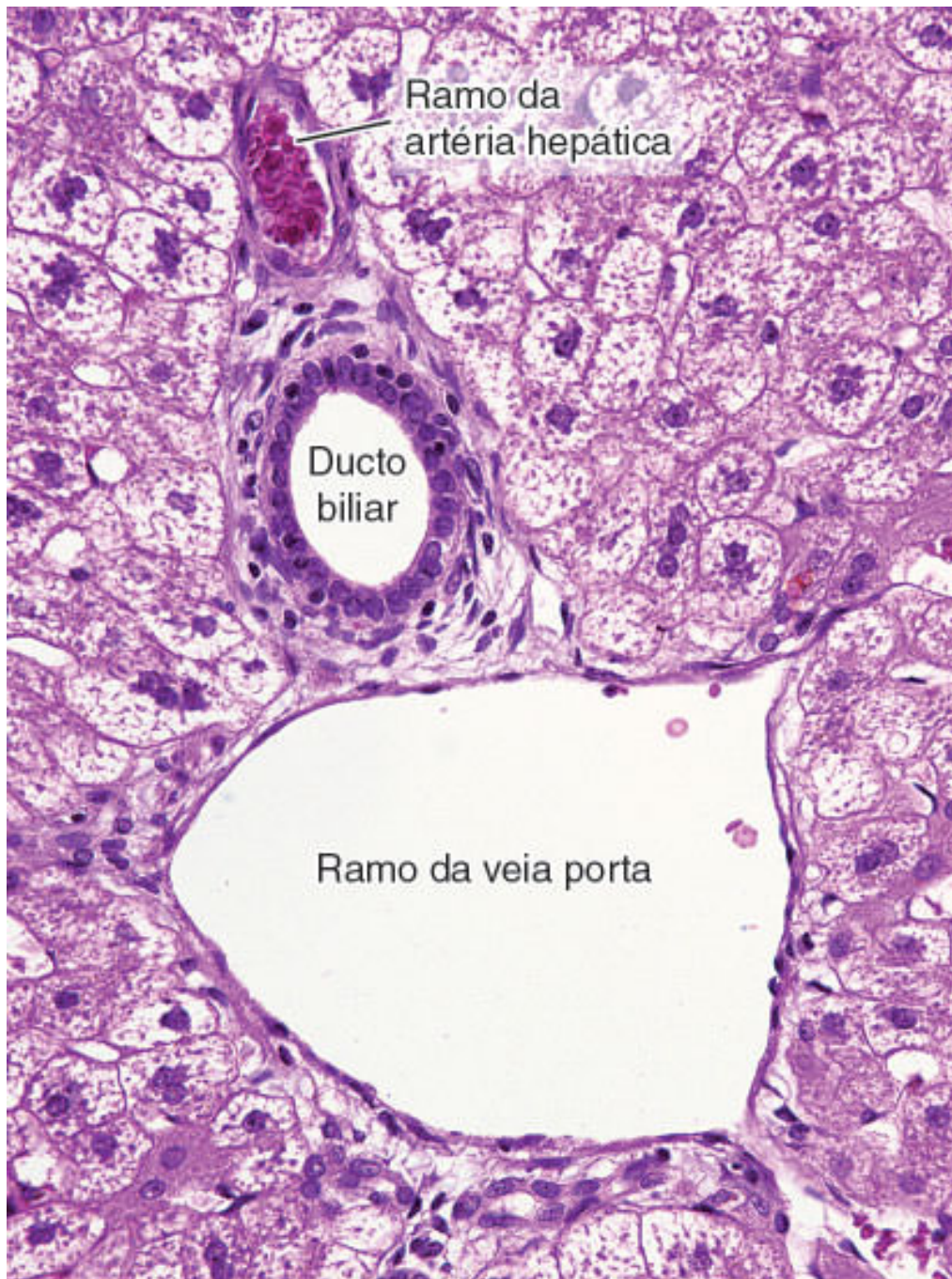
composta de músculo liso e que se situa no limite com a **camada submucosa**. Mais externamente, localiza-se a **camada muscular**, formada por duas subcamadas de músculo liso. A camada muscular é revestida por uma serosa, o peritônio, não visível neste aumento. (Esta imagem foi modificada por meio de *software* apropriado, e partes foram deletadas para melhorar a visibilidade de alguns de seus componentes. HE. Pequeno aumento.)

A15.18 Vilosidade do intestino delgado. O epitélio que reveste o intestino é do tipo **simples colunar** e contém **células caliciformes** (*pontas de seta*) dispersas entre as células de revestimento, denominadas **células absortivas**, que são a maioria. Veja células caliciformes também na Figura A4.9. Esse mesmo epitélio reveste também as criptas intestinais e repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a **lâmina própria**. Feixes de **fibras musculares lisas** (*setas*) conectadas à muscular da mucosa se projetam pelo interior das vilosidades. (HE. Médio aumento.)

A15.19 Vilosidades do intestino delgado. Frequentemente se observa nas vilosidades um **vaso linfático** (L) pelo qual material absorvido do lúmen intestinal é levado ao sistema circulatório. Veja estes linfáticos também na Figura A15.17. As *setas* indicam feixes de **músculo liso**. (HE. Médio aumento.)

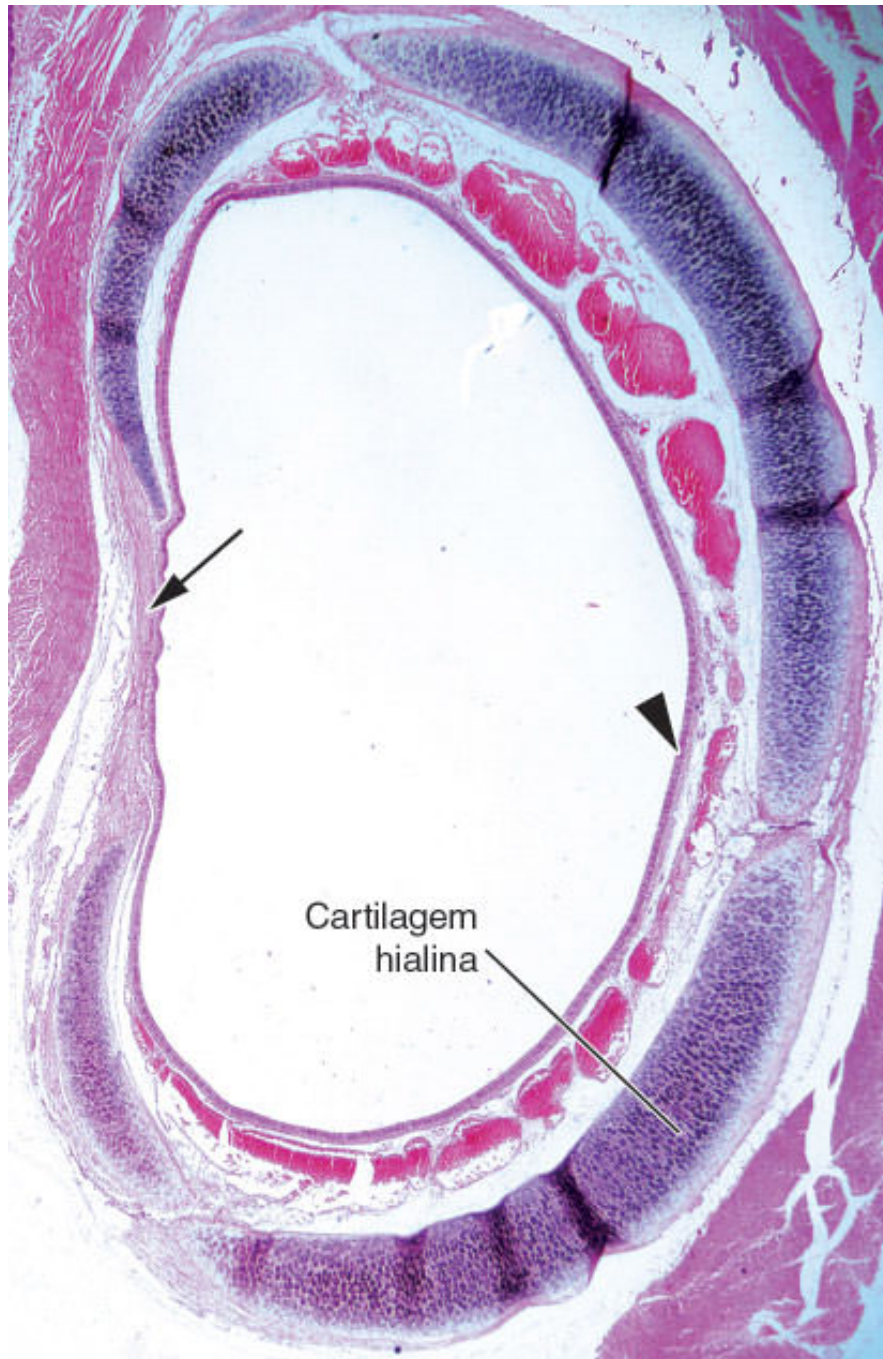
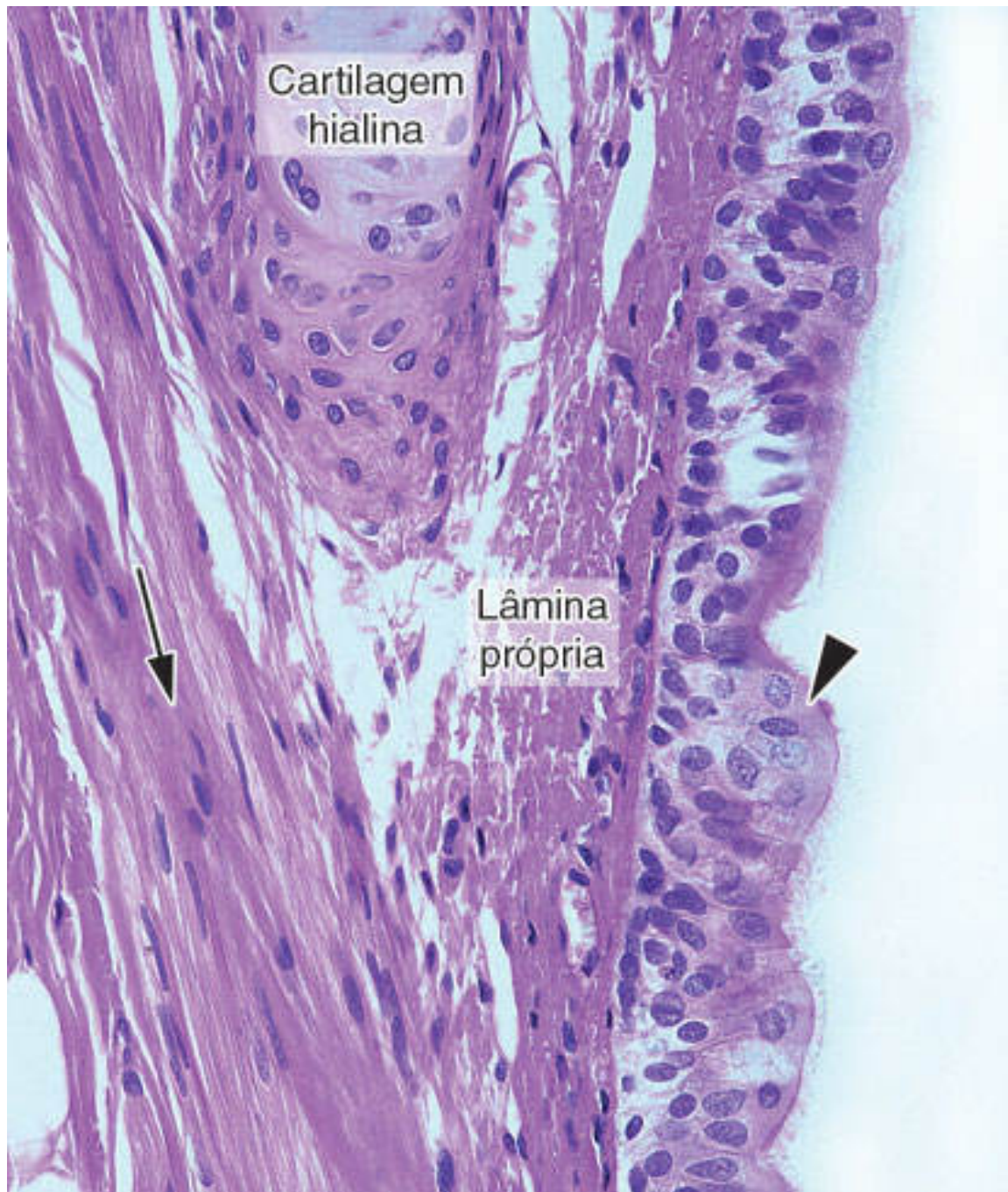
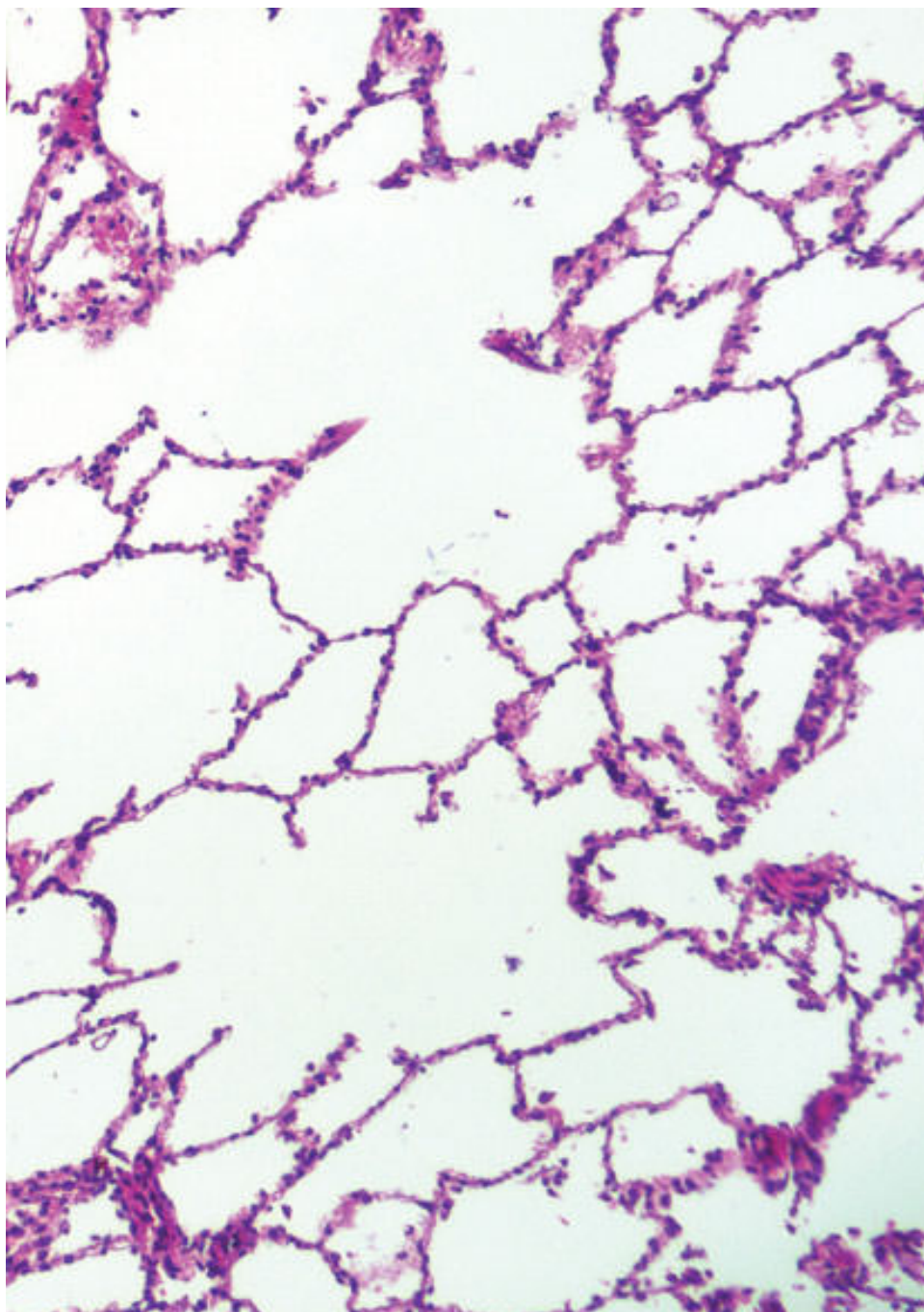
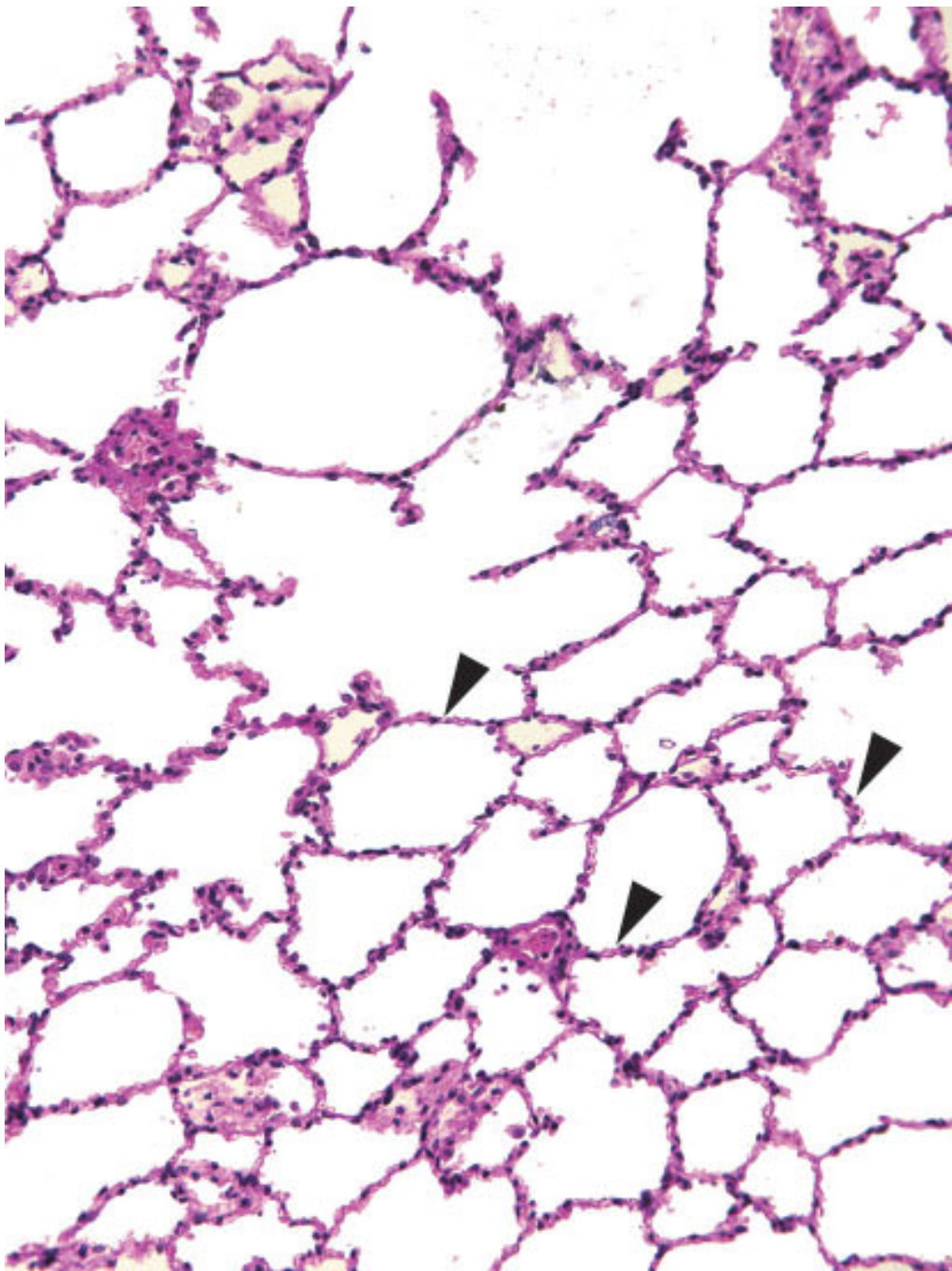
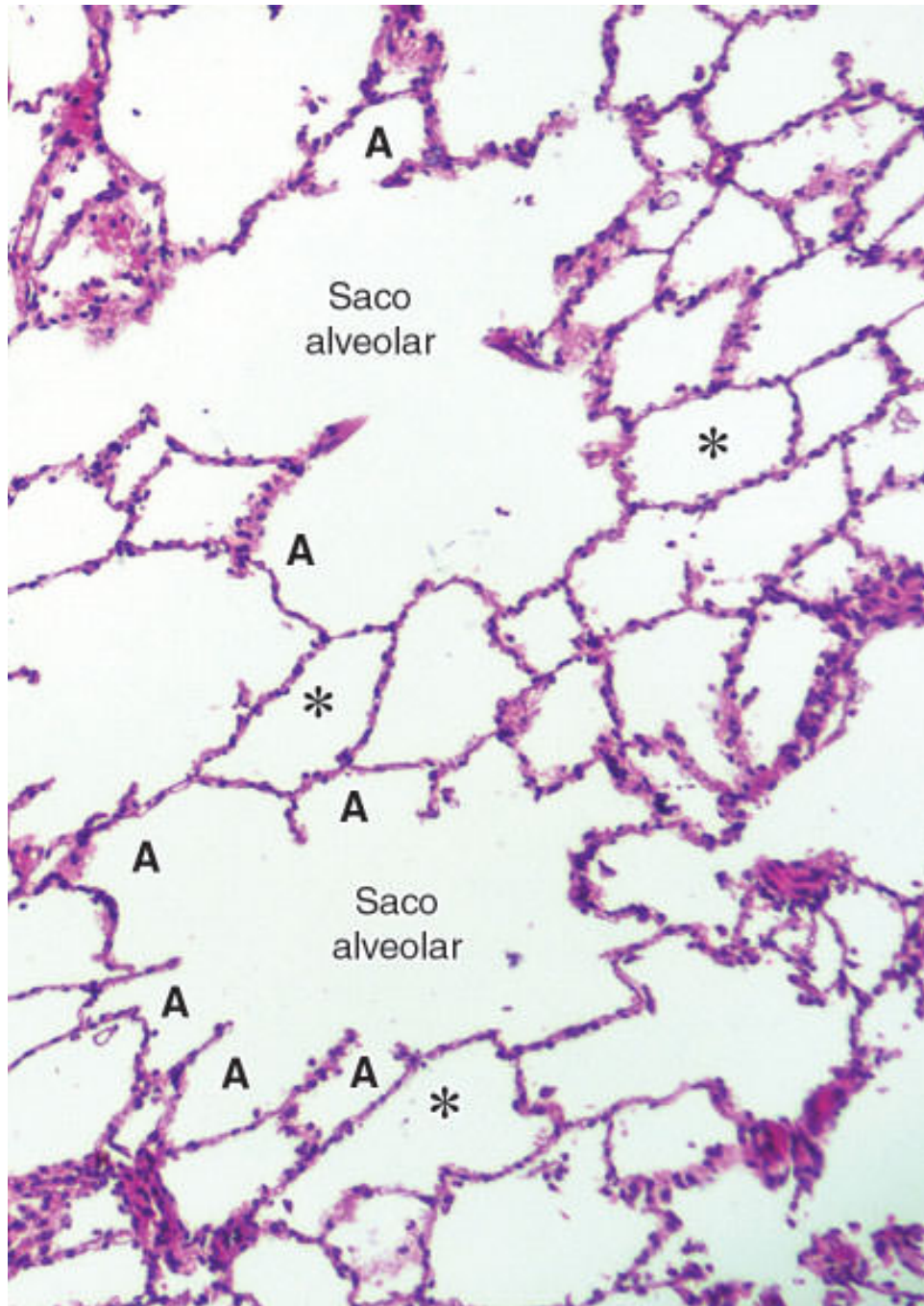
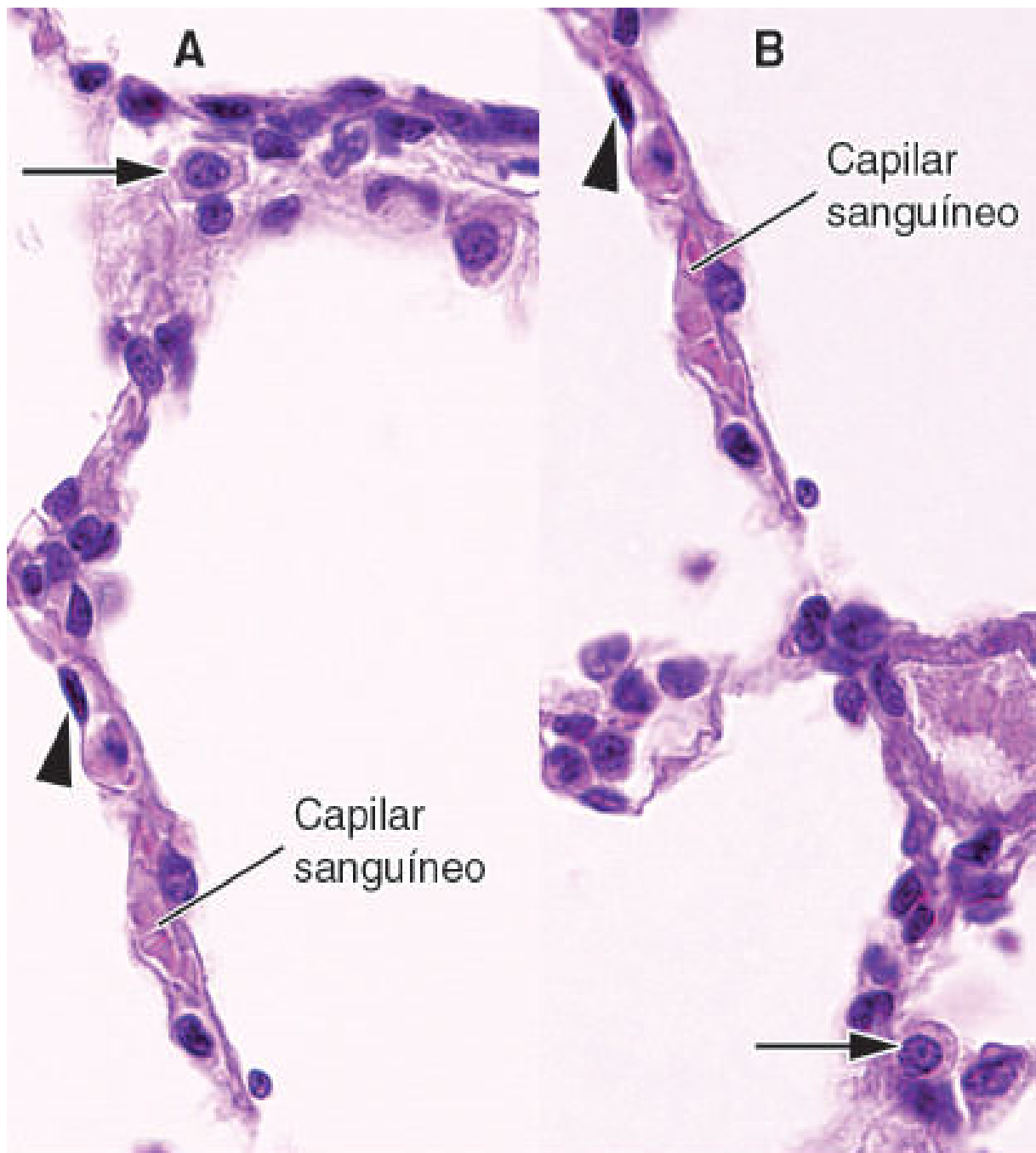
A15.20 Células M. Essas células do revestimento epitelial do intestino delgado (*pontas de seta*) contêm moléculas e partículas que são expostas a células do sistema imune. As *setas* indicam **células caliciformes** de um trecho de revestimento regular do intestino. (HE. Grande aumento.)

A15.21 Plexos nervosos do intestino. O tubo digestivo tem dois sistemas de plexos nervosos em suas paredes, constituídos por corpos celulares de neurônios do sistema parassimpático e por fibras nervosas. **A. Gânglio do plexo submucoso**, situado no tecido conjuntivo da camada submucosa (*setas*). **B. Gânglio do plexo mioentérico** (*pontas de seta*), situado entre as duas subcamadas de músculo da camada muscular, vistas em corte transversal (Tr) e longitudinal (Long). (HE. Médio aumento.)

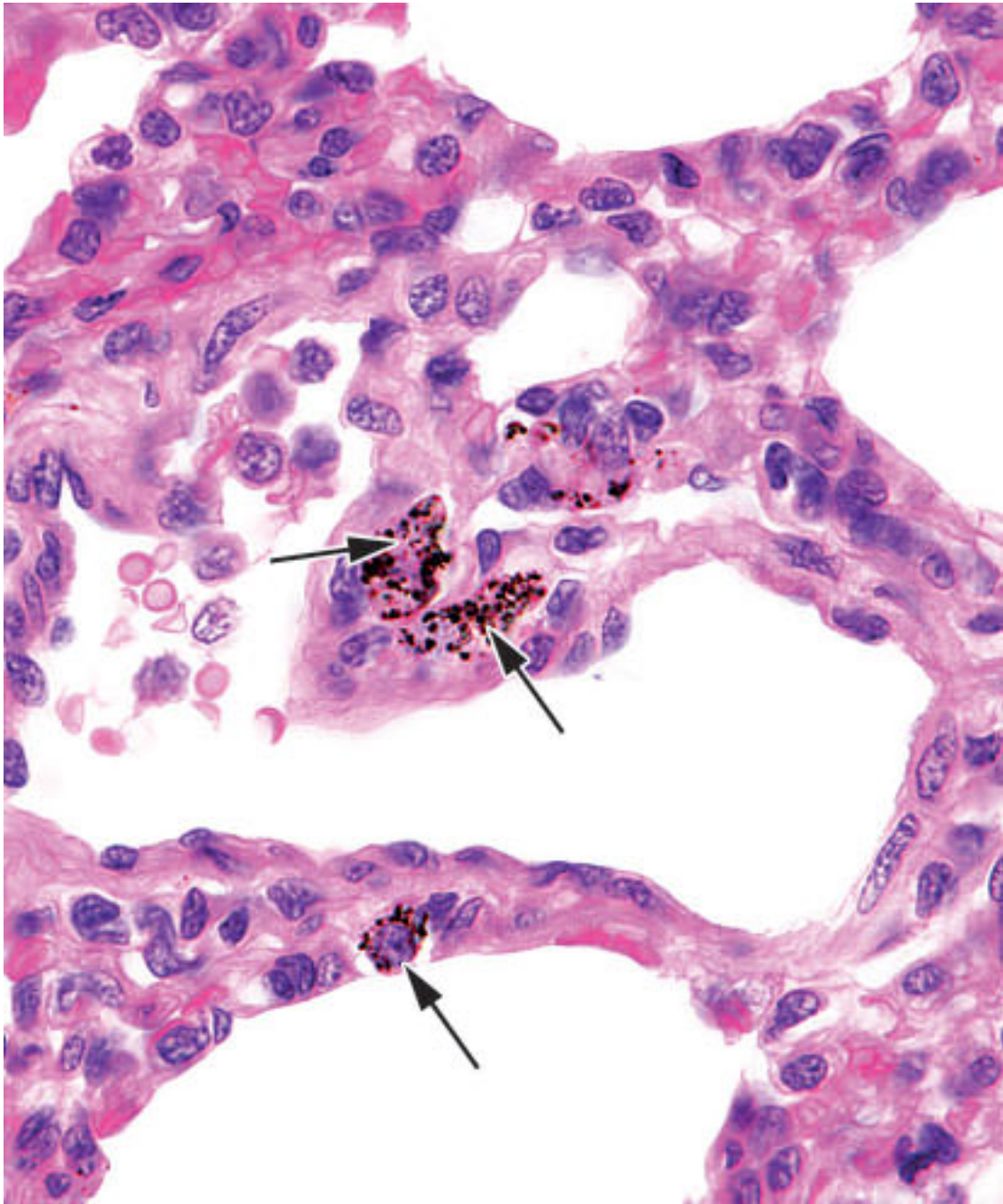
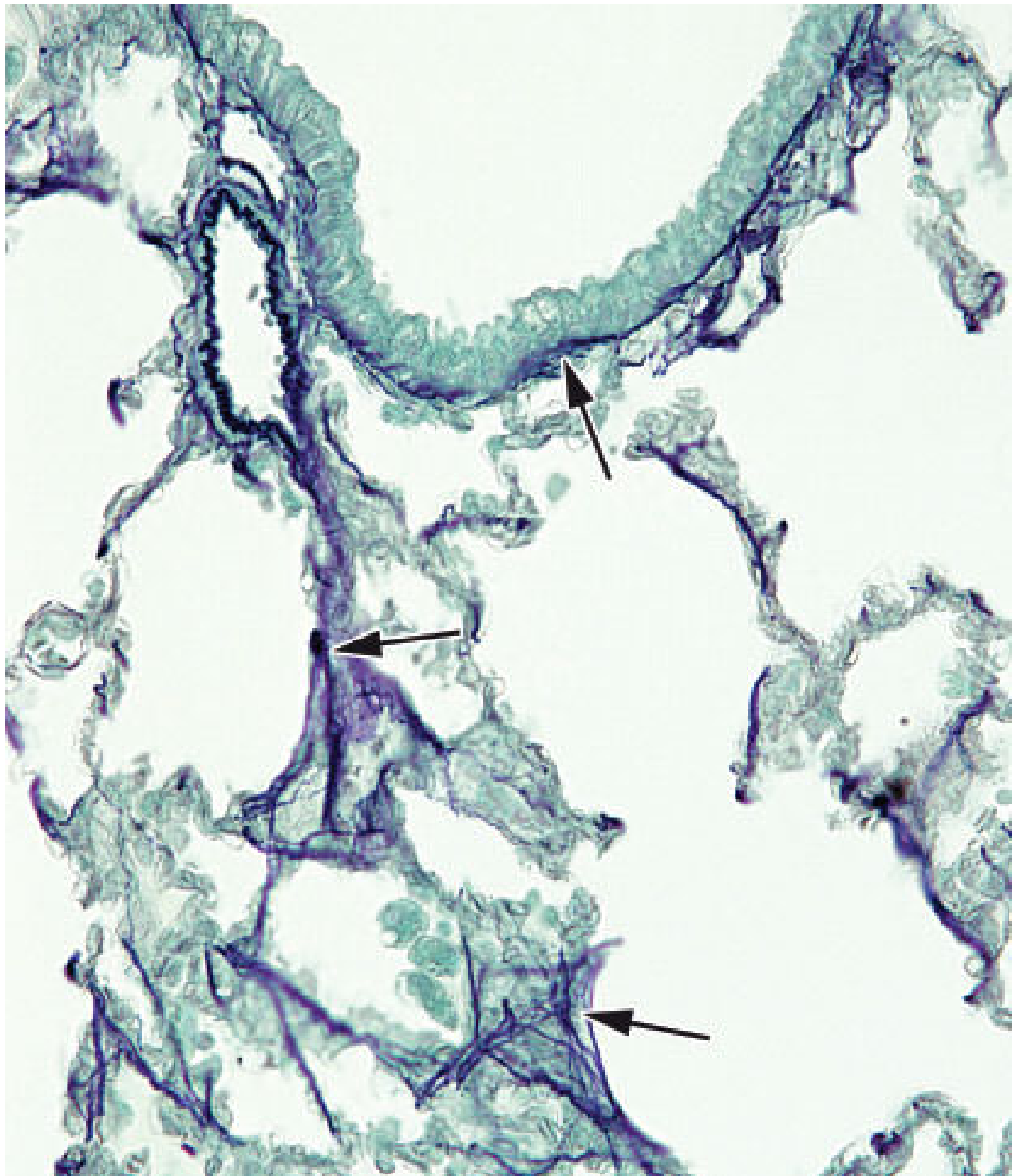
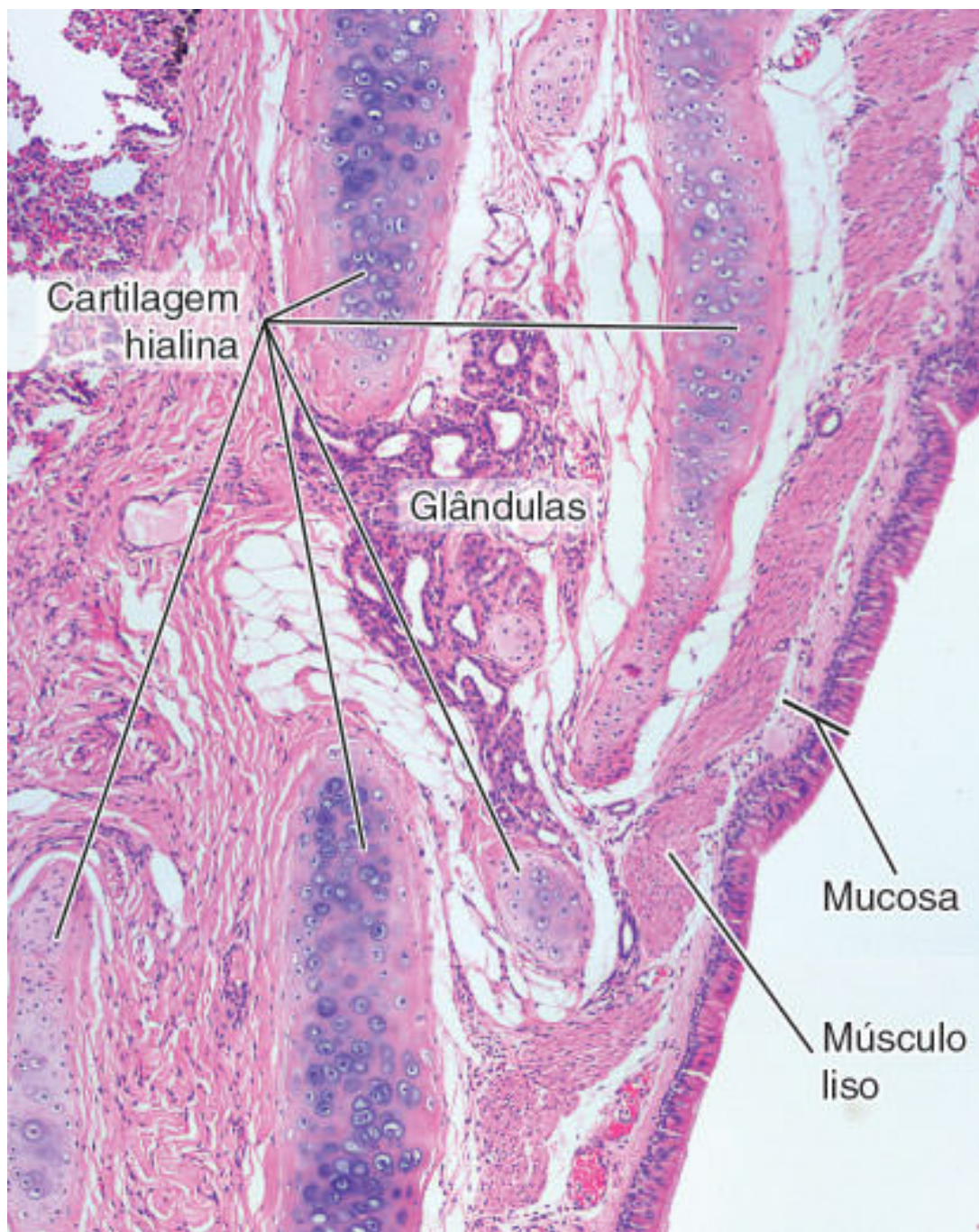
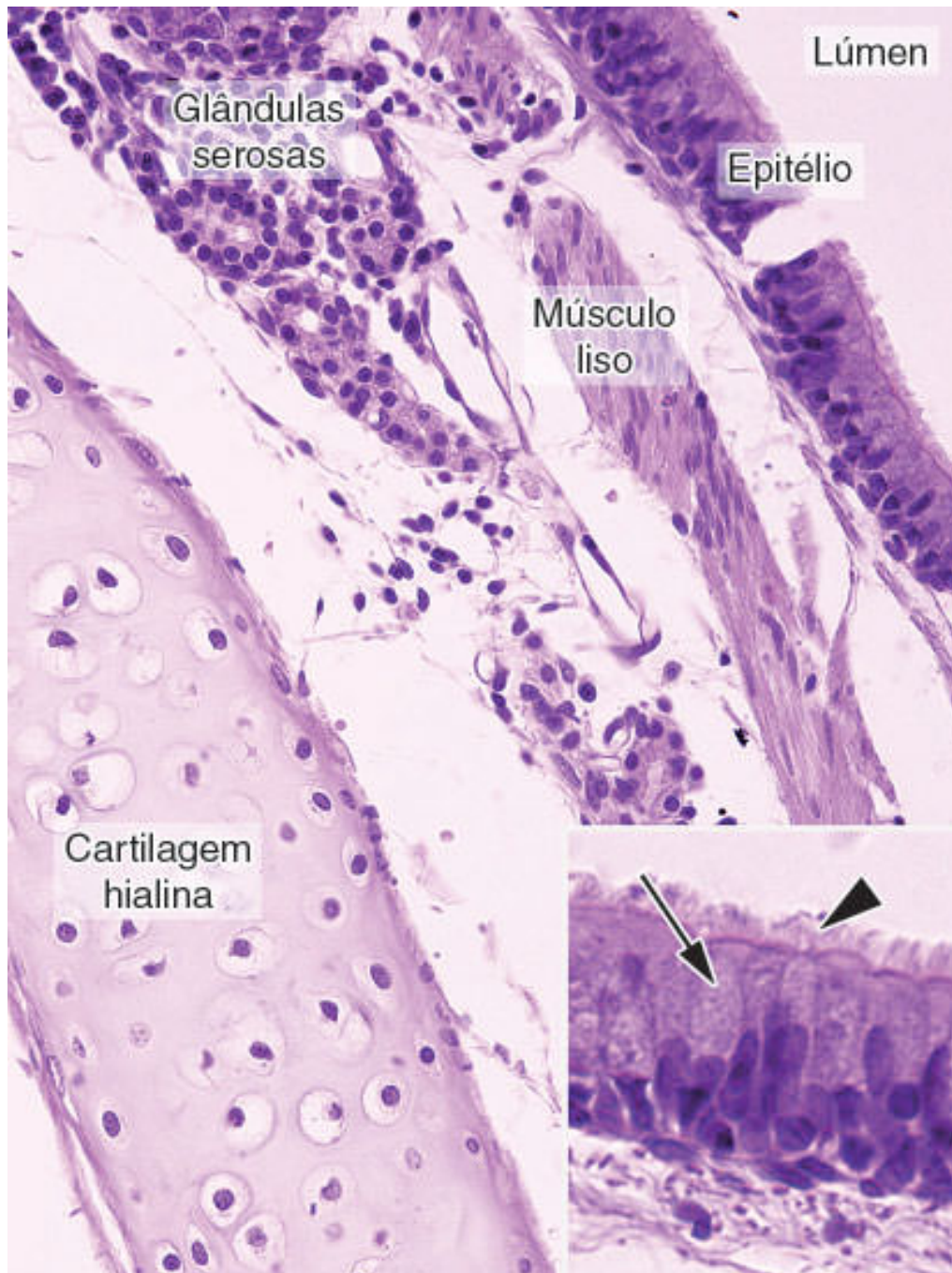
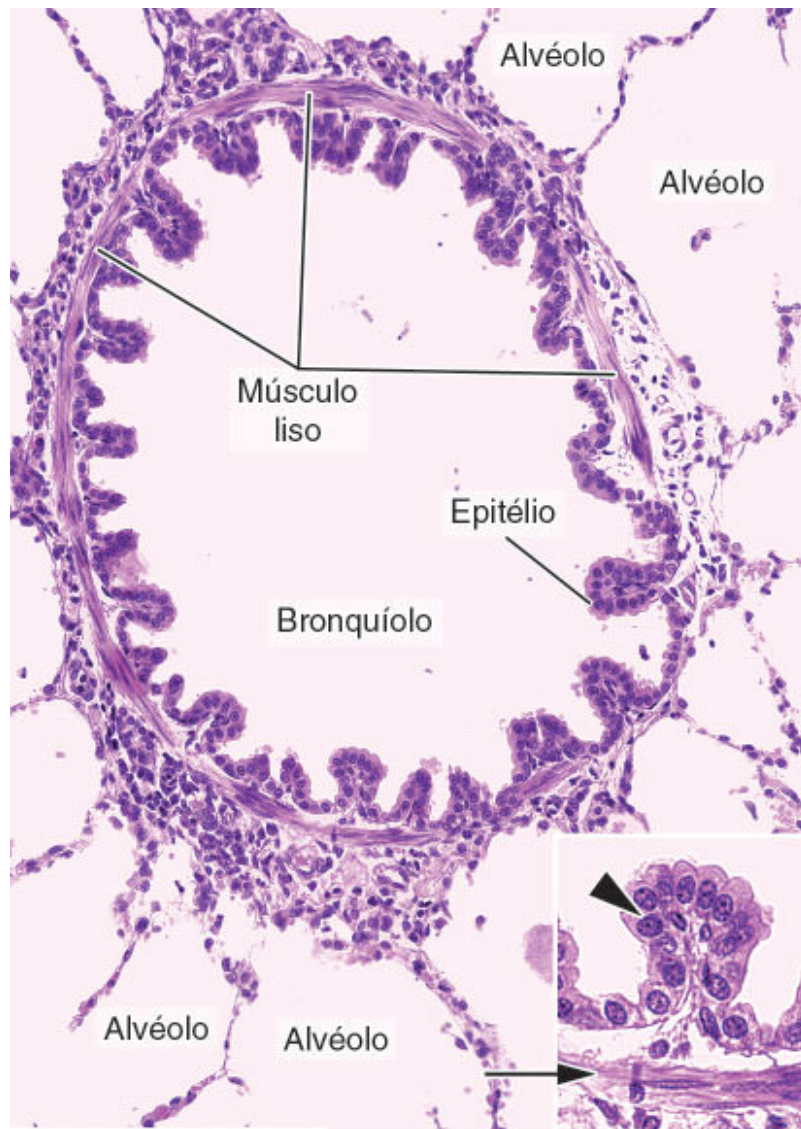
A15.22 Organização do duodeno. O duodeno tem um arranjo de tecidos um pouco diferente do jejuno e do íleo. A maior diferença se deve à presença de **glândulas duodenais situadas na camada submucosa** e, portanto, externamente à muscular da mucosa. (HE. Pequeno aumento.)

A15.23 Duodeno. Detalhe das **glândulas duodenais**, glândulas mucosas situadas abaixo da muscular da mucosa (*ponta de seta*). A região final das criptas intestinais (adjacente à muscular da mucosa) é o local onde são sempre encontradas células epiteliais da cripta em divisão mitótica (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A15.24 Organização do intestino grosso. A mucosa do intestino grosso não tem vilosidades; portanto, sua superfície é plana. Ela tem inúmeras **criptas intestinais**, que são glândulas tubulosas simples que atravessam toda a espessura da camada mucosa. Sua camada muscular é dividida em duas subcamadas. A camada serosa (peritônio) não é visível neste aumento. (HE. Pequeno aumento.)

A15.25 Intestino grosso. Detalhe da mucosa do intestino grosso com as **criptas intestinais**. Essas glândulas tubulosas simples, assim como o epitélio superficial, são formadas por células absortivas e por um grande número de **células caliciformes** (*pontas de seta*). A **lâmina própria** é o tecido conjuntivo frouxo que suporta o epitélio superficial e das glândulas. A **muscular da mucosa** (*seta*) é o limite da mucosa com a submucosa. (HE. Médio aumento.)

A15.26 Apêndice cecal. O apêndice é uma curta e delgada extensão do intestino grosso na região do ceco. Sua estrutura é a mesma do intestino grosso – camadas mucosa (Mu), submucosa (Sm), muscular (Ms) e serosa (não visível em pequeno aumento). A camada mucosa contém **criptas intestinais** (*ponta de seta*). A característica mais evidente do apêndice é a existência de inúmeros **folículos linfoides** na sua mucosa (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

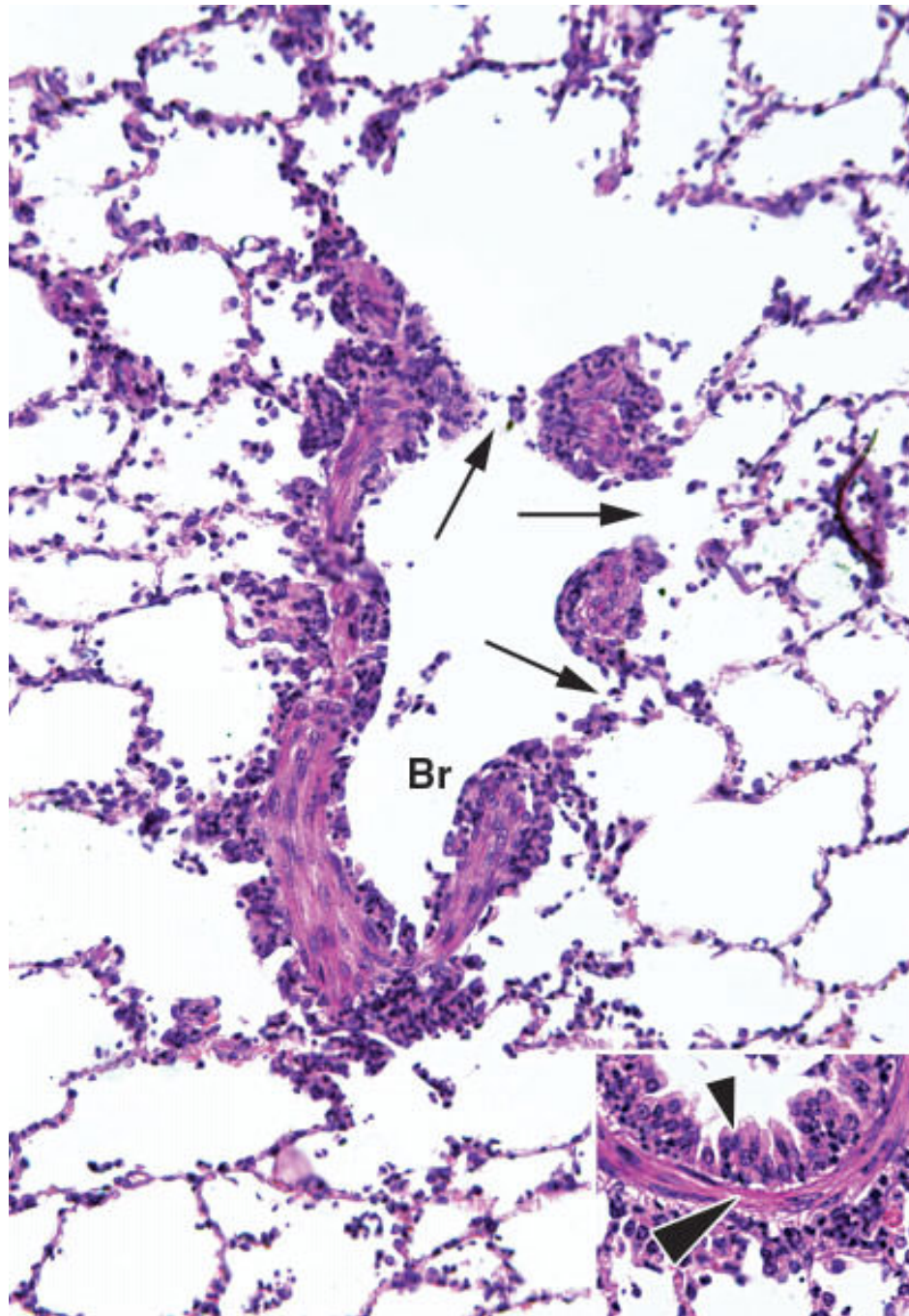
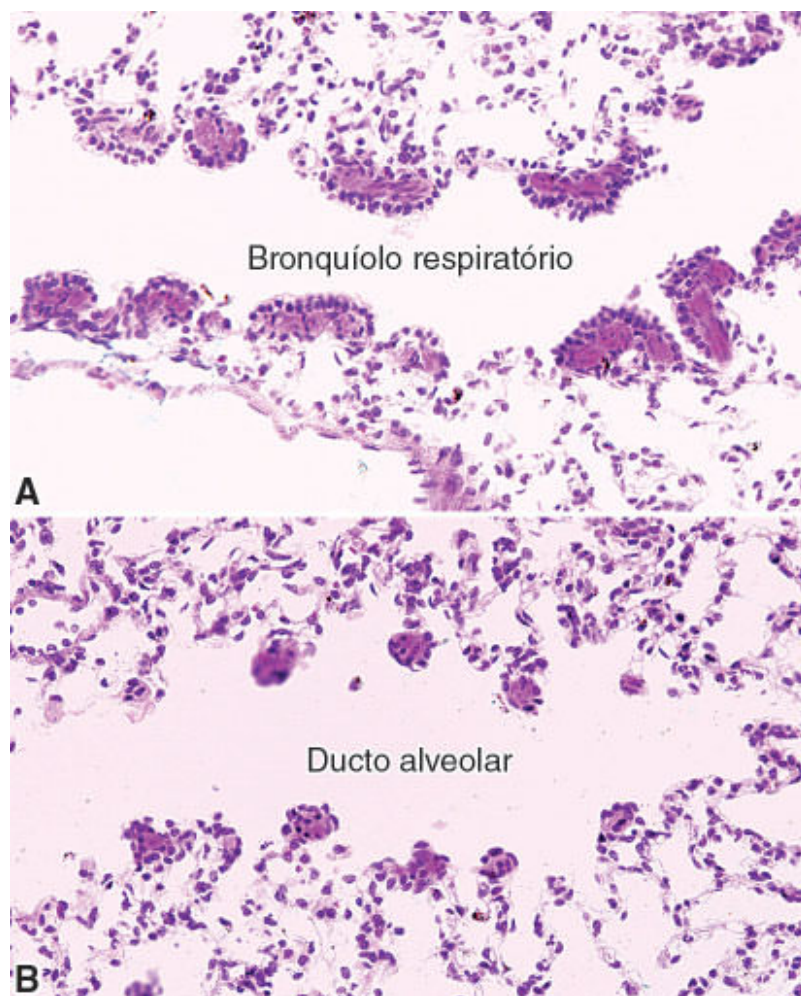
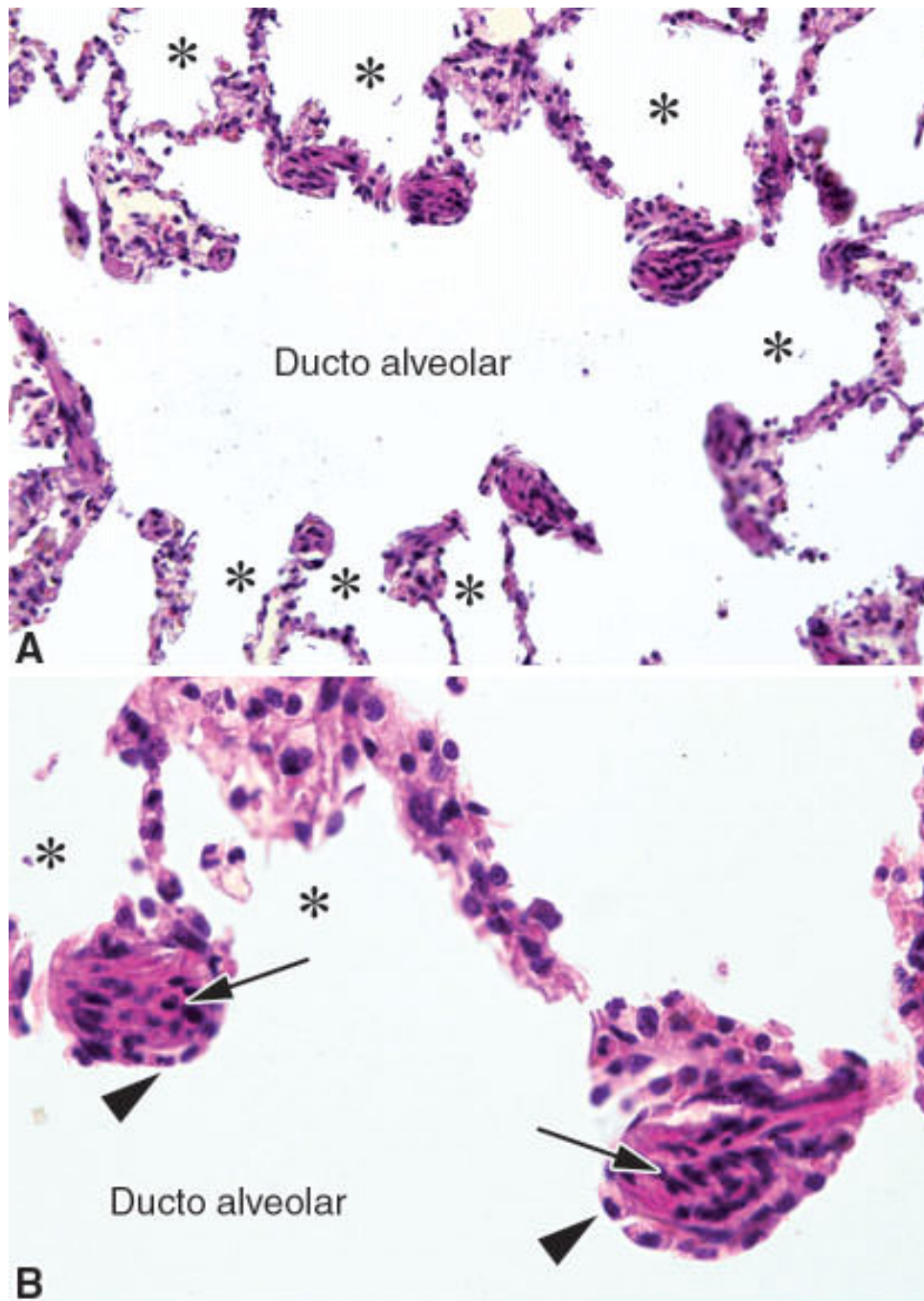
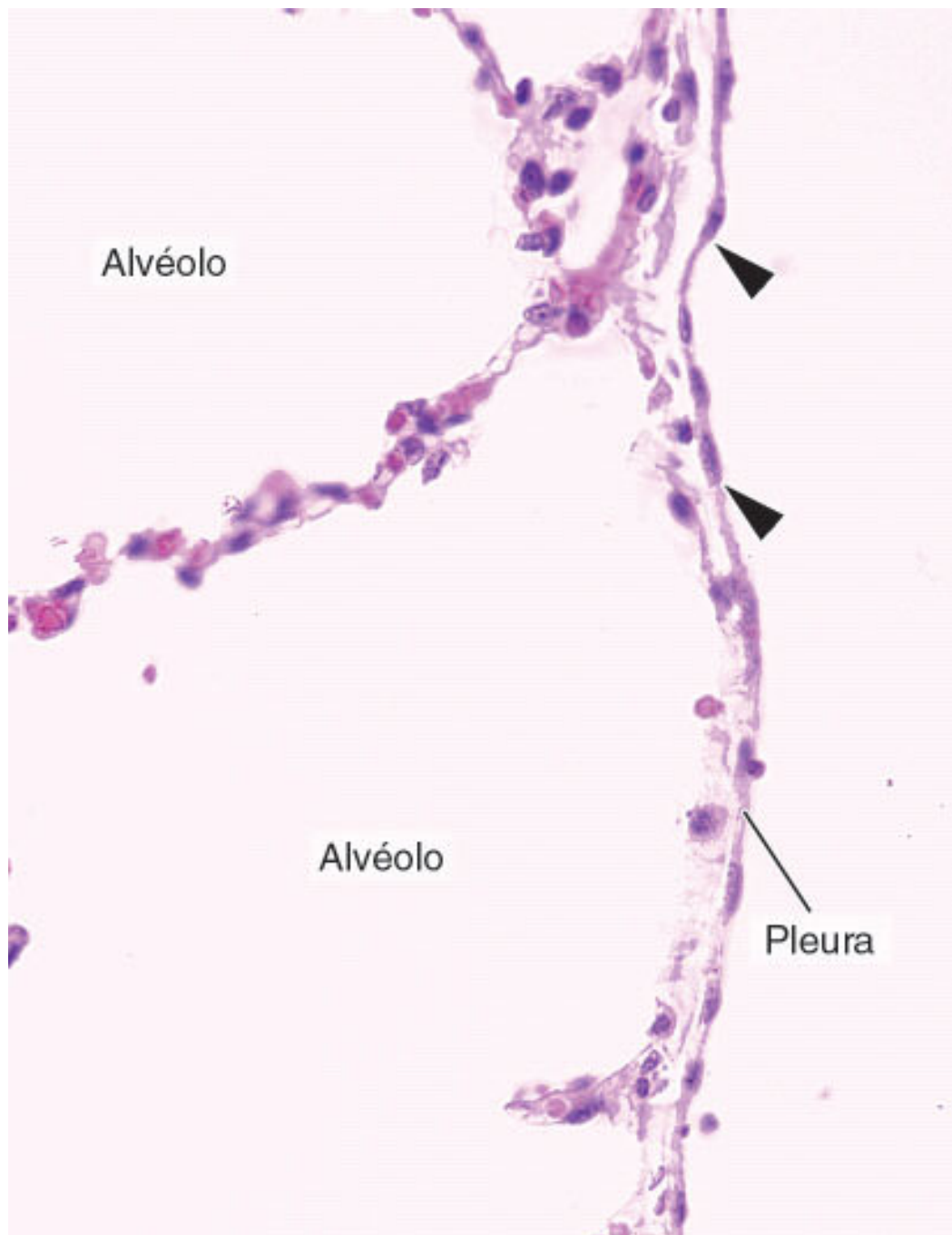
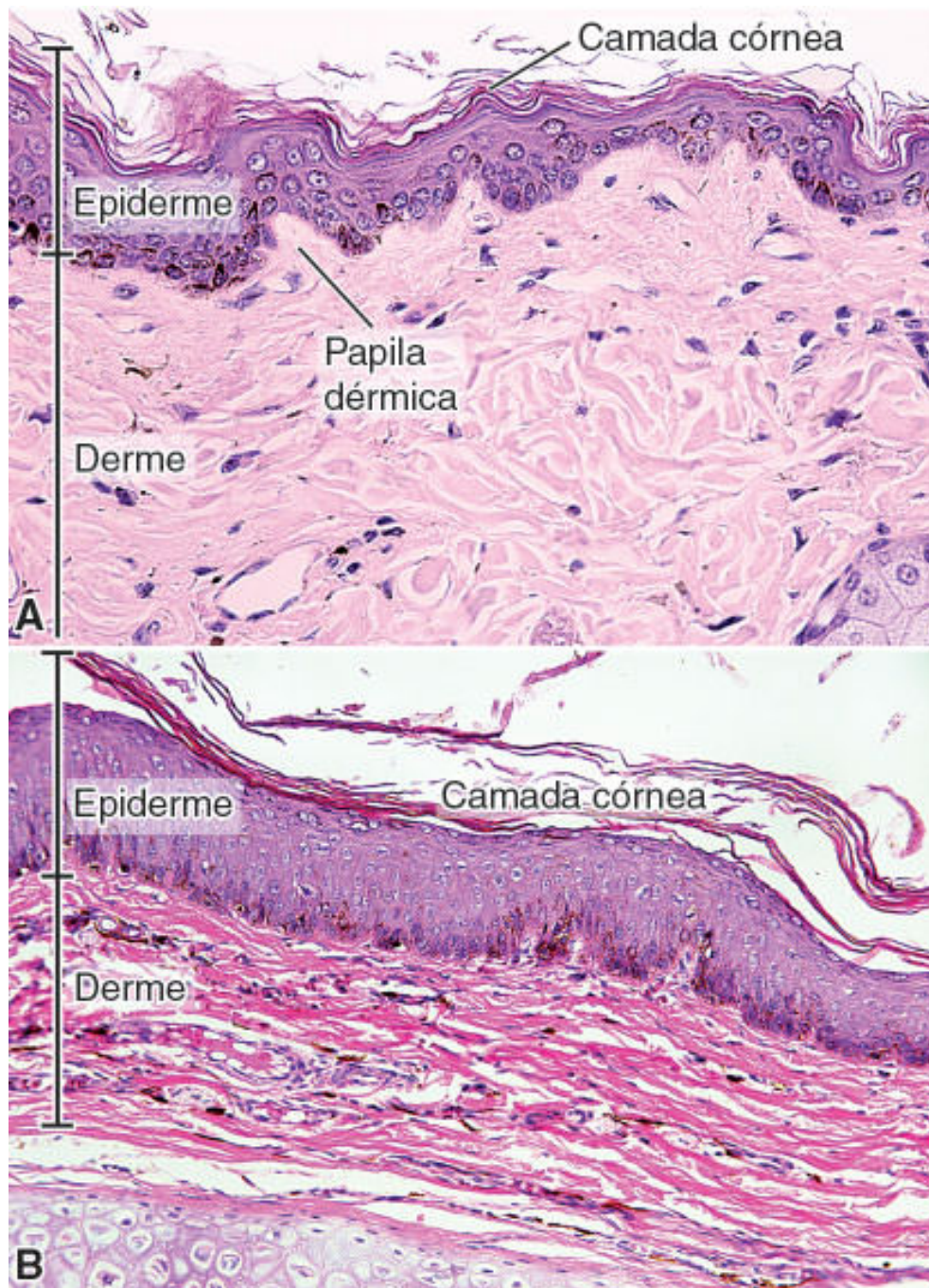
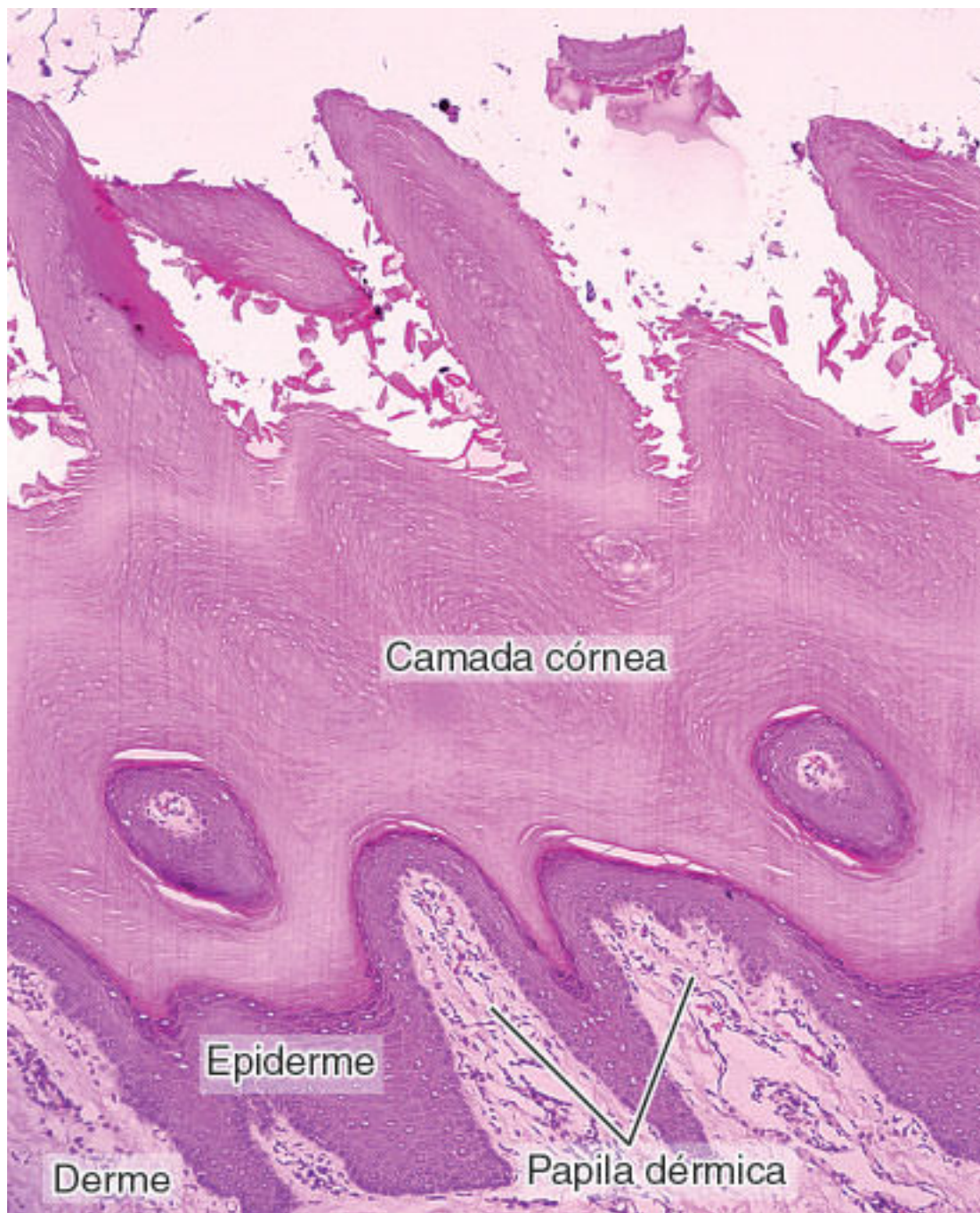
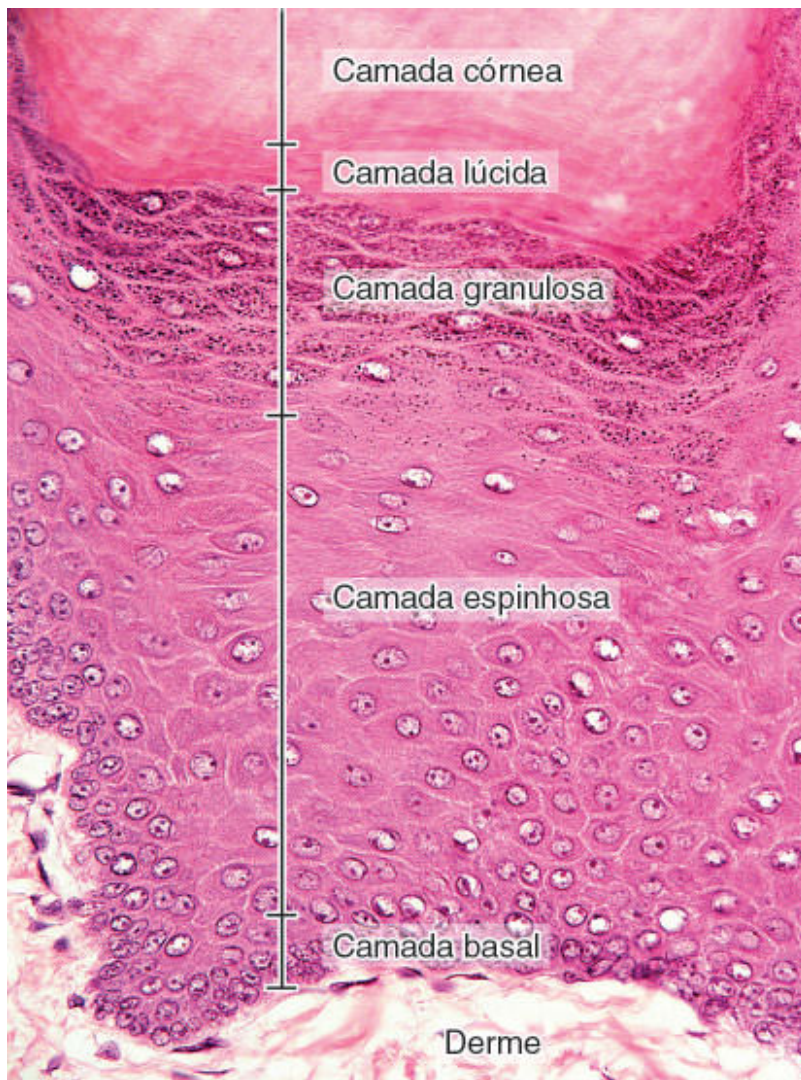
A15.27 Apêndice cecal. Detalhe da sua mucosa evidenciando as **criptas intestinais** e parte de um **folículo linfoide**. (HE. Médio aumento.)

A16.1 Glândula parótida. A glândula salivar parótida é formada por milhares de unidades secretoras do tipo **ácino seroso** (*setas*). Nessa figura, os ácinos estão um pouco separados devido a um defeito na preparação do material; porém, é comum que apareçam muito próximos entre si, dificultando o diagnóstico da parótida. Veja ácinos serosos da parótida também na Figura A4.11. Há um pequeno ducto excretor do tipo **intercalar** (*ponta de seta longa*) e um ducto

excretor **estriado** (*ponta de seta curta*) reconhecível pela estriação na porção basal de suas células. (HE. Médio aumento.)

A16.2 Glândula sublingual. É predominantemente mucosa, formada por **túbulos mucosos** (*setas*) de tamanhos e formas variados. Veja também túbulos mucosos na Figura A4.12. As *pontas de seta* indicam componentes do sistema de **ductos excretores intralobulares**, isto é, situados no interior dos lóbulos da glândula. (HE. Médio aumento.)

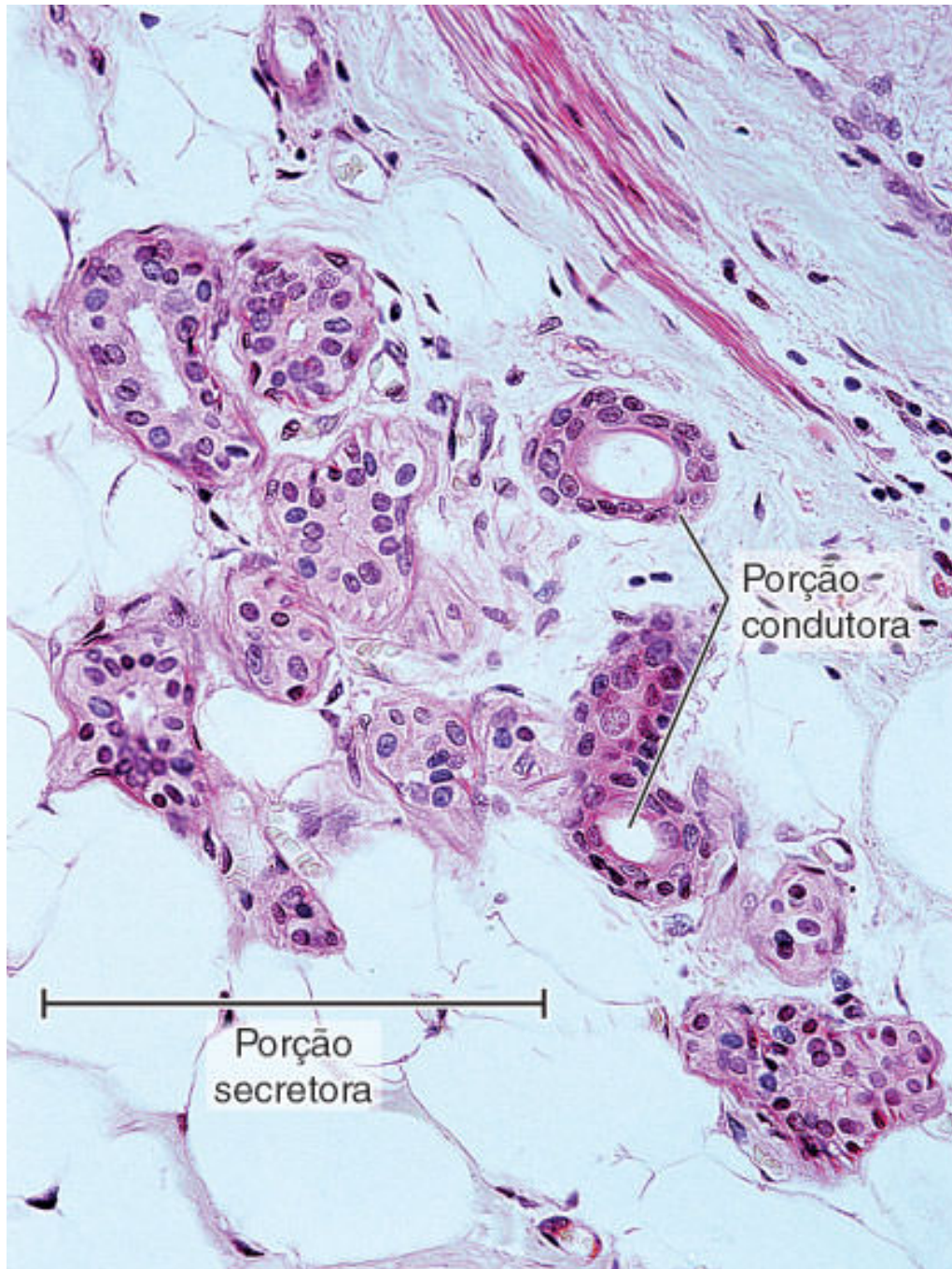
A16.3 Glândula sublingual. Todas as glândulas salivares maiores estão organizadas em **lóbulos** separados por tecido conjuntivo. Nesta imagem de glândula submandibular, estão presentes partes de dois lóbulos contendo inúmeros **túbulos mucosos** (*setas*). O tecido conjuntivo situado entre os lóbulos é percorrido por **ductos excretores interlobulares** ou **extralobulares** de dimensões grandes, resultantes da fusão de ductos intralobulares menores situados no interior dos lóbulos. (HE. Médio aumento.)

A16.4 Glândula sublingual. Além da grande população de células secretoras mucosas que formam os túbulos mucosos, esta glândula tem **células serosas**, de coloração citoplasmática mais intensa e cujos núcleos são arredondados, ao contrário do núcleo das células mucosas, que são achatados. Essas células serosas se organizam em pequenos grupos situados nas extremidades de túbulos mucosos e frequentemente têm a forma de meia-lua, sendo, por essa razão, denominados **crescentes serosos** (*pontas de seta*). Há um pequeno **ducto estriado** (*seta*), caracterizado pela estriação na porção basal de suas células. (HE. Médio aumento.)

A16.5 Glândula submandibular. Esta glândula é predominantemente formada por **células secretoras serosas** e por uma população menor de **células mucosas** organizadas em túbulos (Mu). As células serosas se organizam em **ácinos** (*setas*) ou em **crescentes serosos** associados a túbulos mucosos (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A16.6 Pâncreas. O pâncreas é uma glândula formada por **ácinos serosos** e, caracteristicamente, contém inúmeros grupos de células menos coradas, as **ilhotas de Langerhans** (*setas*). Veja ácinos pancreáticos nas Figuras A2.3, A2.4 e A4.11. (HE. Pequeno aumento.)

A16.7 Pâncreas. Uma importante característica morfológica do pâncreas é a presença de células de ductos no interior do lúmen dos ácinos. Essas células, com núcleos elípticos, são denominadas **células centroacinosas** (*setas*). (HE. Grande aumento.)

A16.8 Fígado. Os **hepatócitos** são as células que constituem a maior população celular do fígado. Eles se organizam em **cordões ou placas**, deixando entre si espaços que são ocupados por **sinusoides sanguíneos**. Veja também hepatócitos na Figura A1.1. Os sinusoides são revestidos por **células endoteliais** (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A16.9 Fígado. As **veias centrolobulares** situam-se no centro dos lóbulos hepáticos e recebem sangue diretamente dos **sinusoides** adjacentes (*pontas de seta*). Os hepatócitos desta imagem estão preenchidos por glicogênio, razão pela qual sua coloração é menos intensa. Observe **hepatócitos binucleados** (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A16.10 Fígado. Os **espaços porta** são constituídos por um **ramo da veia porta**, um **ramo da artéria hepática**, um componente do sistema de **ductos biliares** e um **vaso linfático** (não mostrado nesta imagem). (HE. Médio aumento.)

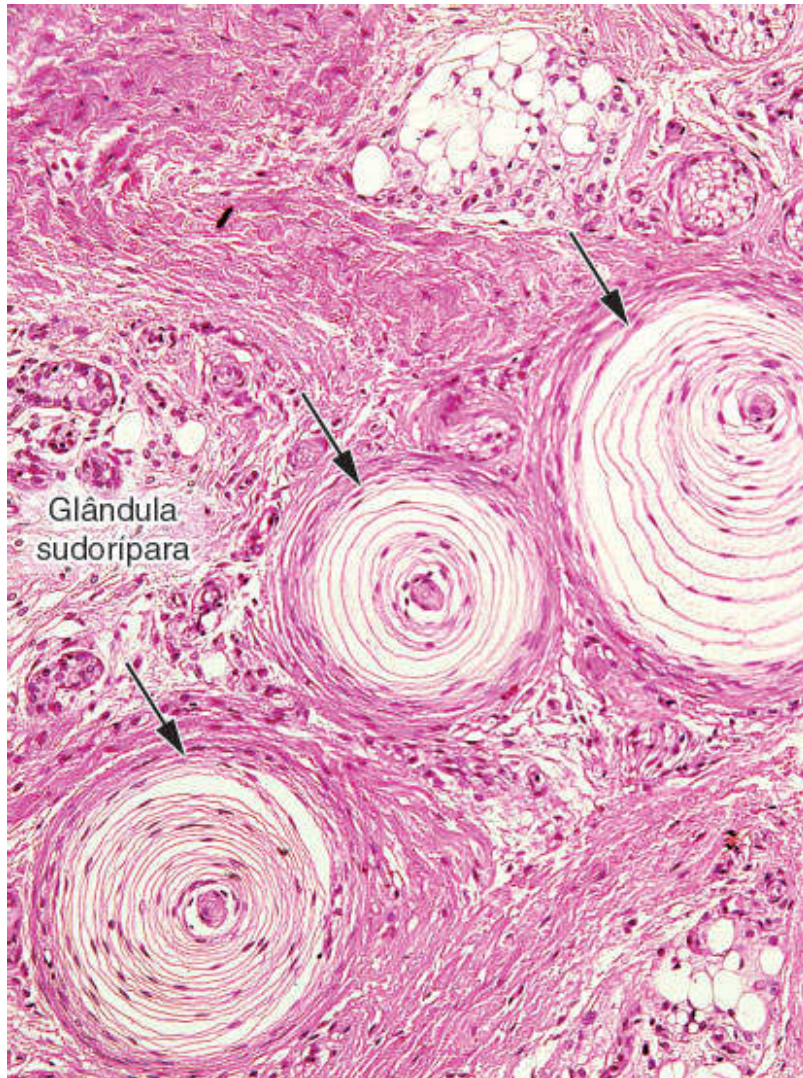
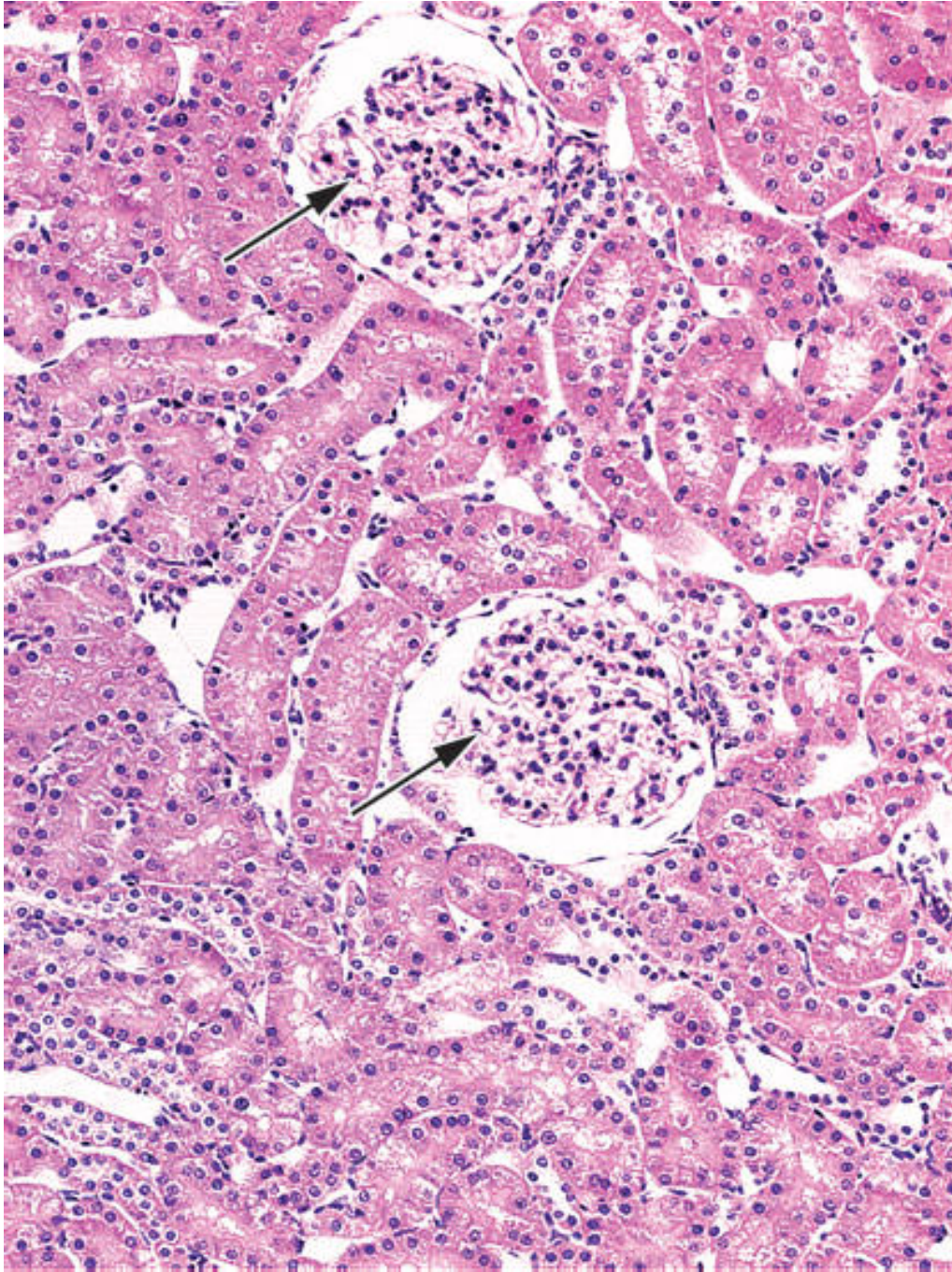
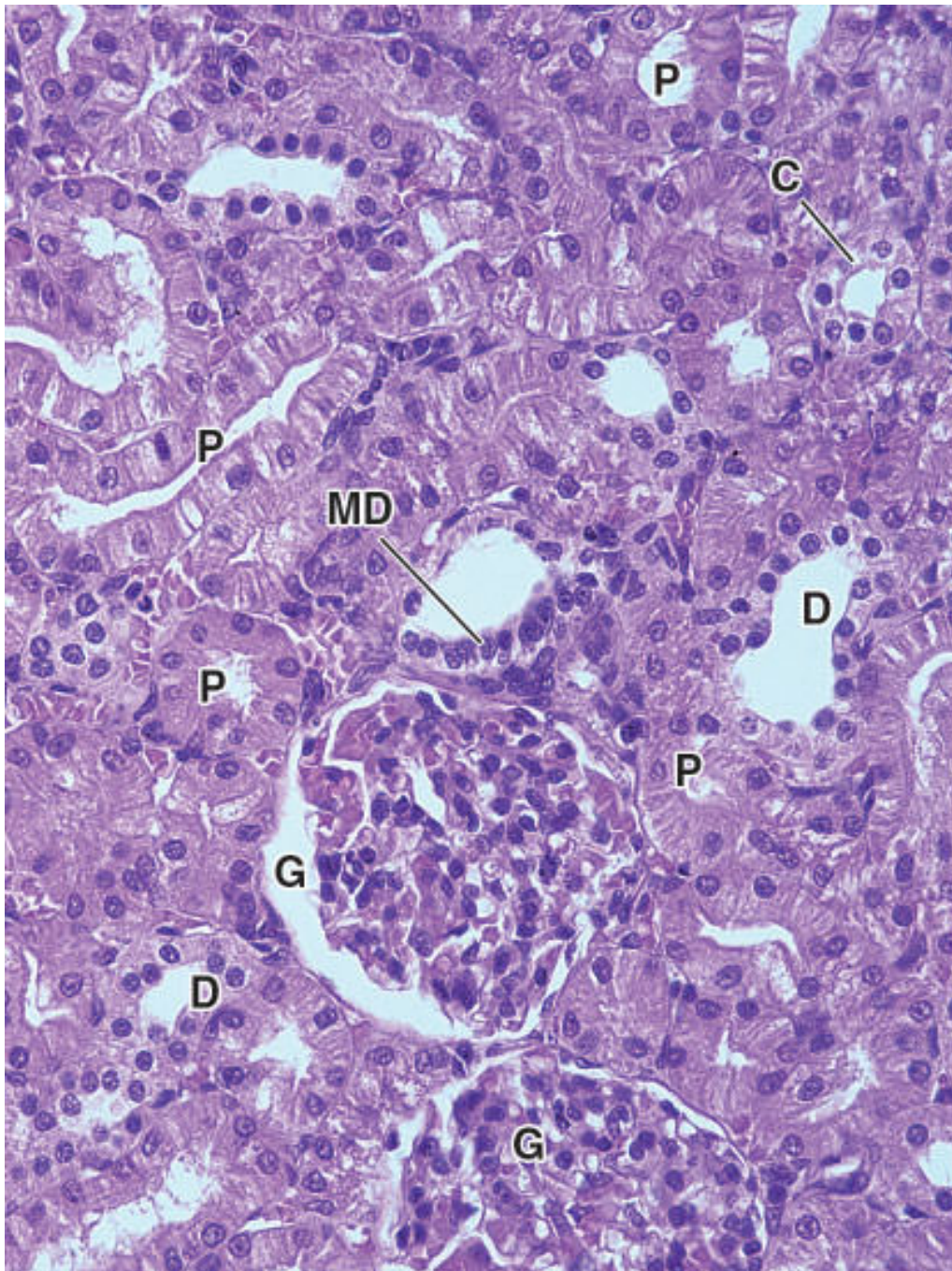
A16.11 Vesícula biliar. Tem uma **mucosa** pregueada revestida por **epitélio simples colunar** (*seta*), que repousa sobre uma **lâmina própria** de tecido conjuntivo frouxo (*ponta de seta*). Veja também esse epitélio na Figura A4.3. Segue-se uma camada de **músculo liso** envolvida por uma camada de **tecido conjuntivo** próprio da vesícula. Esse tecido conjuntivo pode ser revestido por um folheto de peritônio, ou, como no caso da figura, continua-se com tecido conjuntivo que prende a vesícula à superfície do fígado. (HE. Médio aumento.)

A17.1 Traqueia (**vista em secção transversal**). É formada por uma **mucosa** constituída de epitélio (*ponta de seta*) e lâmina própria, uma peça de **cartilagem hialina** em forma de C e **músculo liso** (*seta*) que se prende às extremidades da cartilagem, na face dorsal da traqueia. (HE. Pequeno aumento.)

A17.2 Traqueia. Trecho da porção dorsal da parede da traqueia. A superfície interna é revestida por um **epitélio pseudoestratificado cilíndrico** ciliado (*ponta de seta*), também denominado epitélio respiratório, apoiado sobre uma **lâmina basal** de tecido conjuntivo. A *seta* indica feixe de **músculo liso** que se insere em vários pontos da cartilagem. (HE. Médio aumento.)

A17.3 Pulmão. A maior parte do volume do pulmão é ocupada pelos **alvéolos pulmonares**, pequenos espaços contendo ar e que aparecem vazios na imagem. (HE. Pequeno aumento.)

A17.4 Pulmão. Os alvéolos são separados entre si por delgadas paredes denominadas **septos alveolares** ou **septos interalveolares** (*pontas de seta*). (HE. Pequeno aumento.)

A17.5 Pulmão. A maioria dos alvéolos (A) se abre em espaços denominados **sacos alveolares**. Quando se observam secções de pulmão, nota-se que muitos alvéolos parecem ser fechados, sem nenhuma abertura (*). Isso se deve à maneira como foram seccionados, pois todos eles se comunicam com sacos alveolares, ductos alveolares ou bronquíolos respiratórios. (HE. Pequeno aumento.)

A17.6 Pulmão. Os **septos alveolares** ou **septos interalveolares** são as delgadas paredes dos alvéolos, e através delas são realizadas as trocas respiratórias entre o ar dos alvéolos e os gases dissolvidos no sangue. Os septos são revestidos por células pavimentosas com núcleos alongados e escuros, denominadas **pneumócitos tipo I** (*pontas de seta*), e, em menor número, por células secretoras arredondadas e de citoplasma claro denominadas **pneumócitos tipo II** (*setas*). Há ainda nos septos alveolares muitos **capilares**

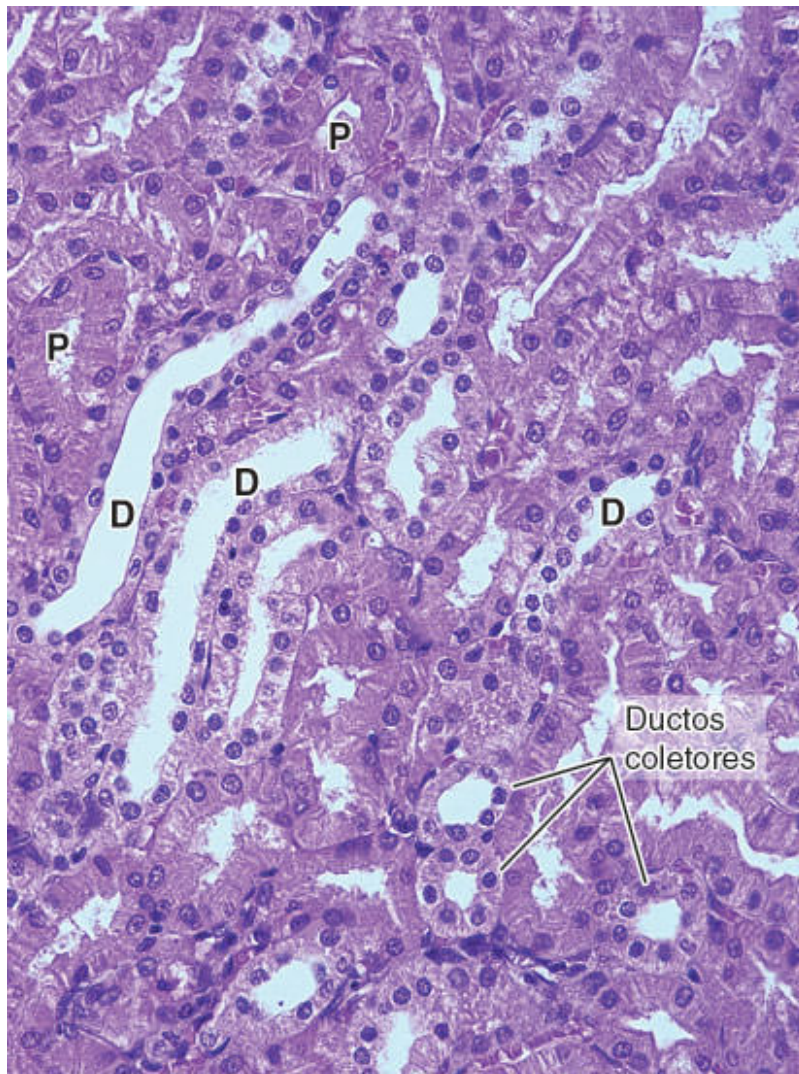
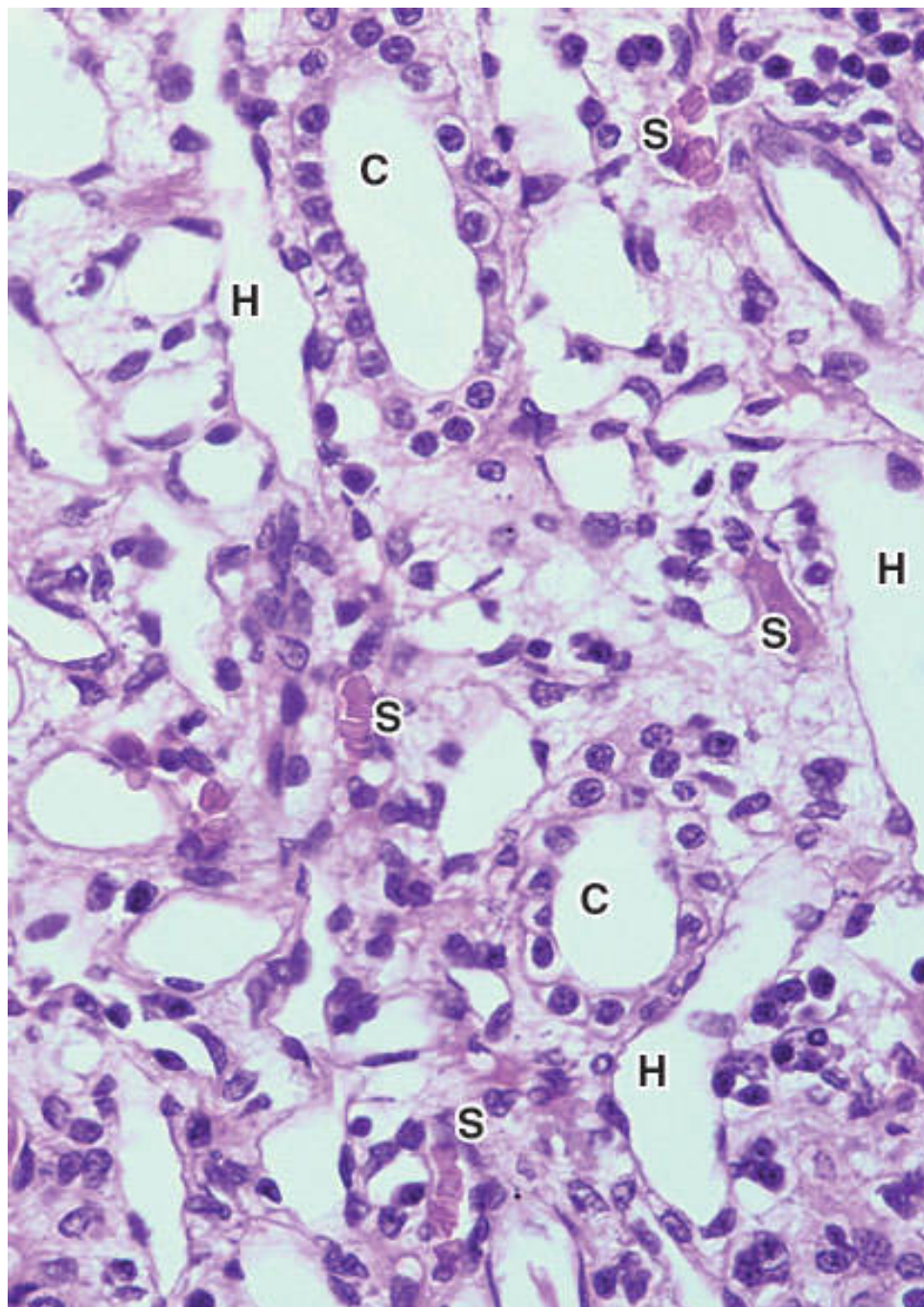
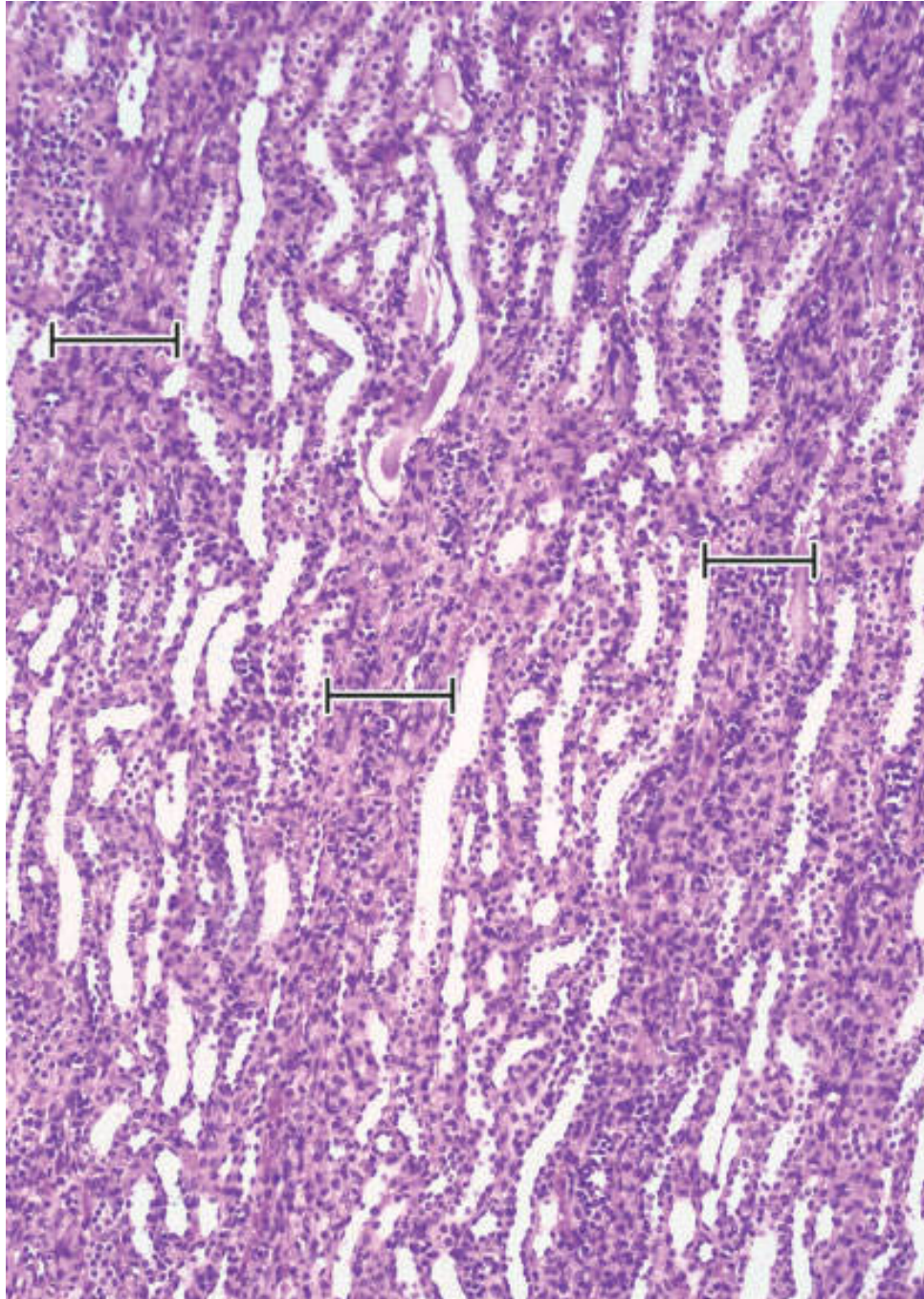
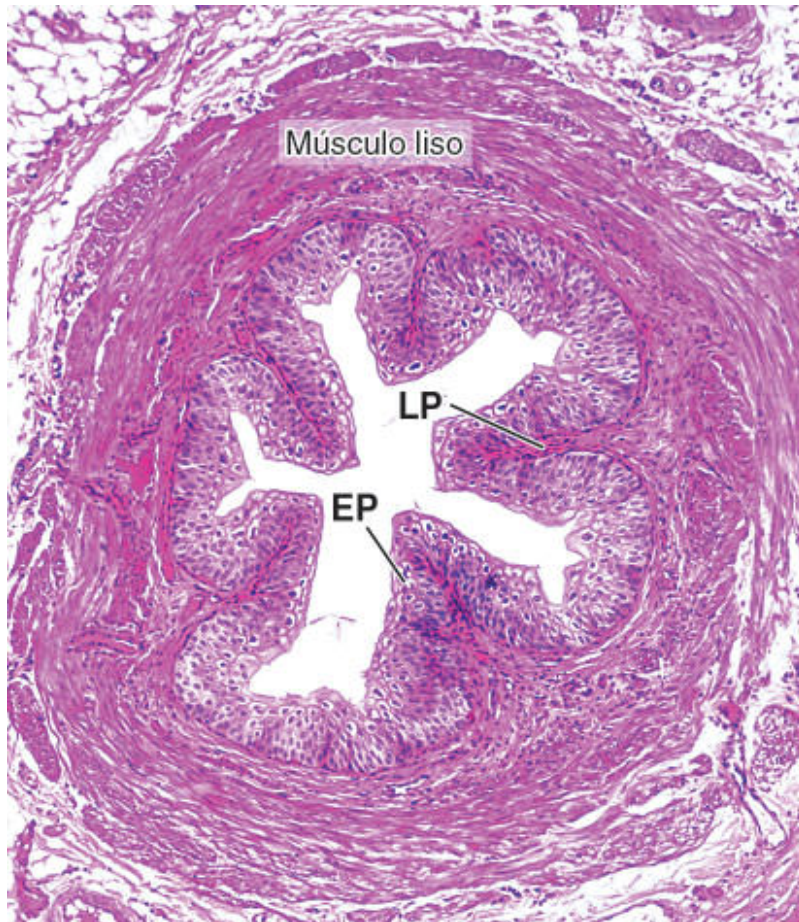
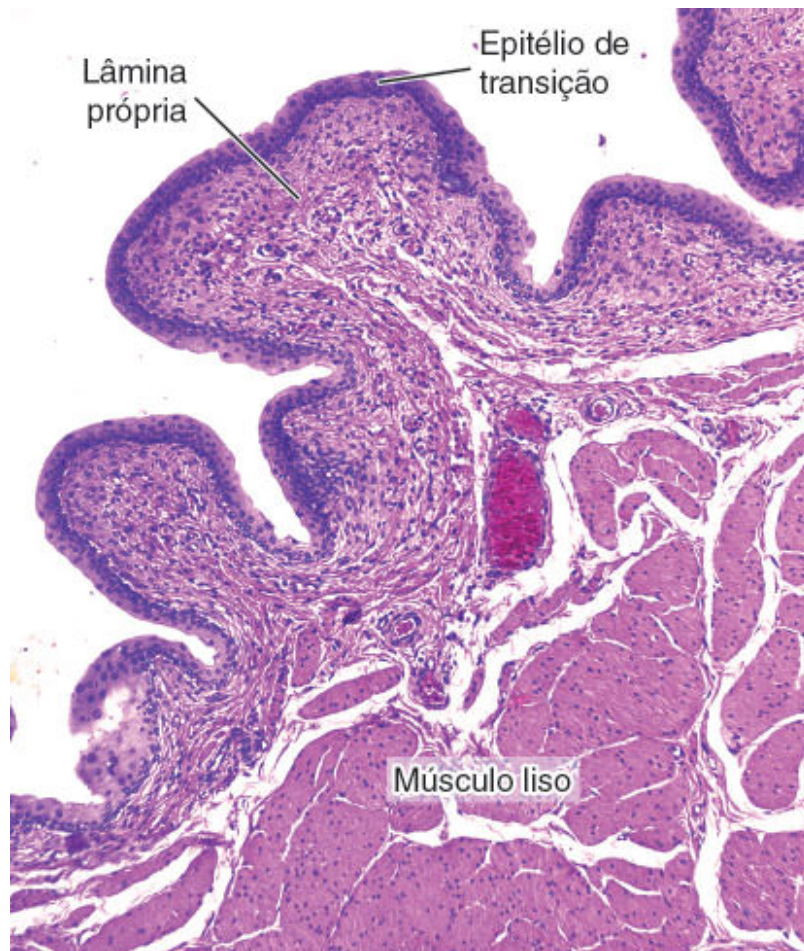
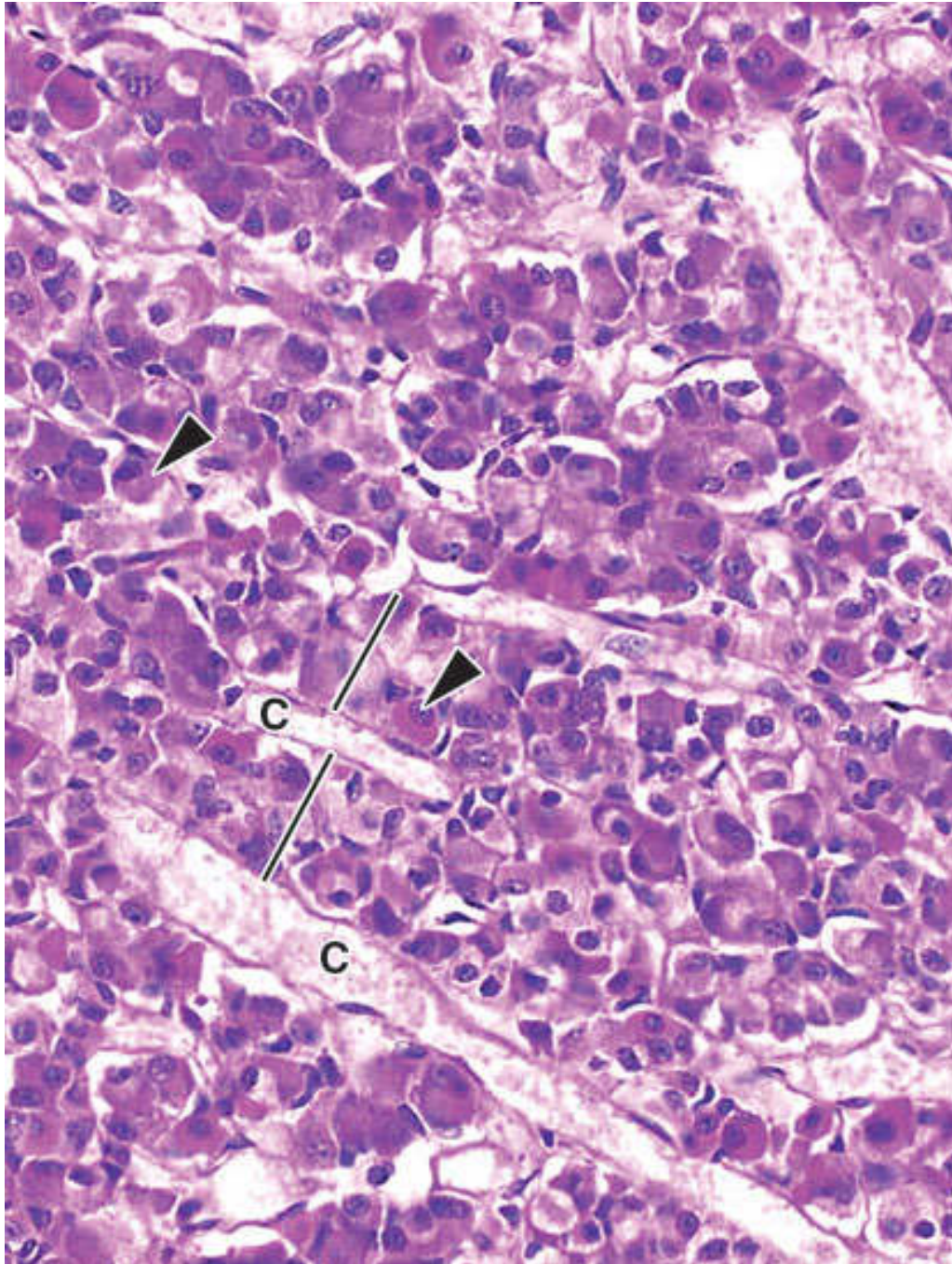
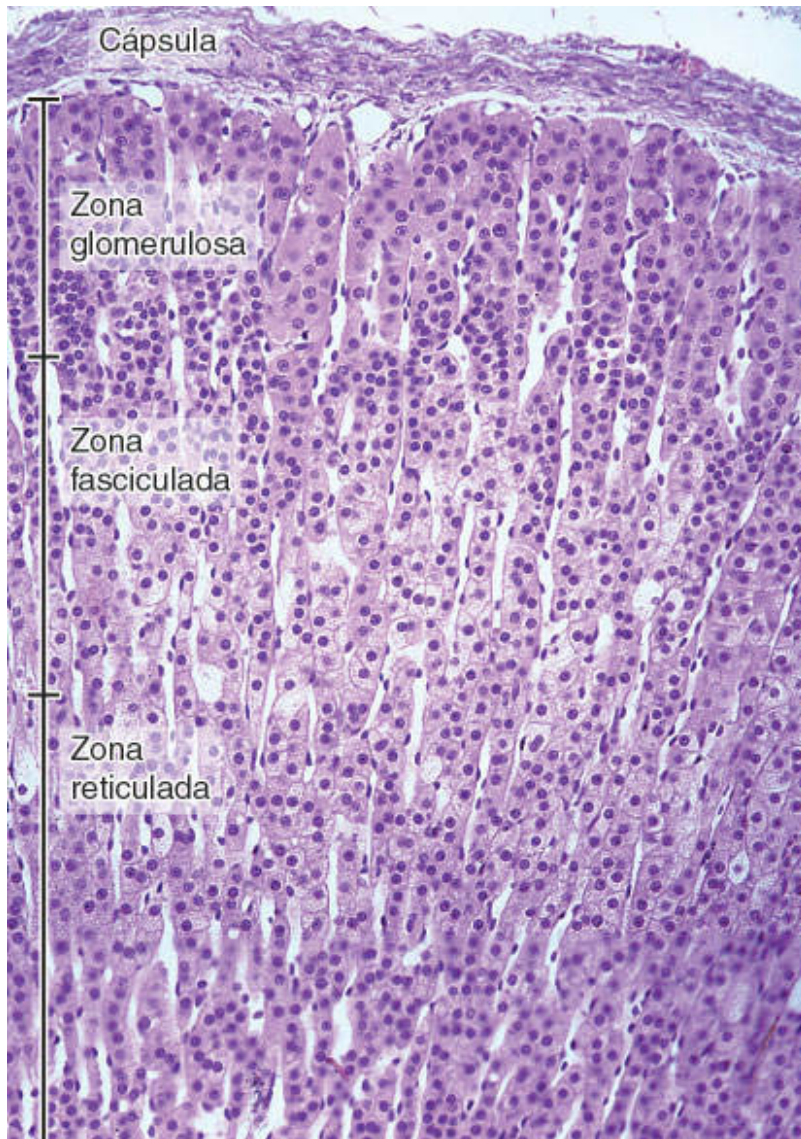
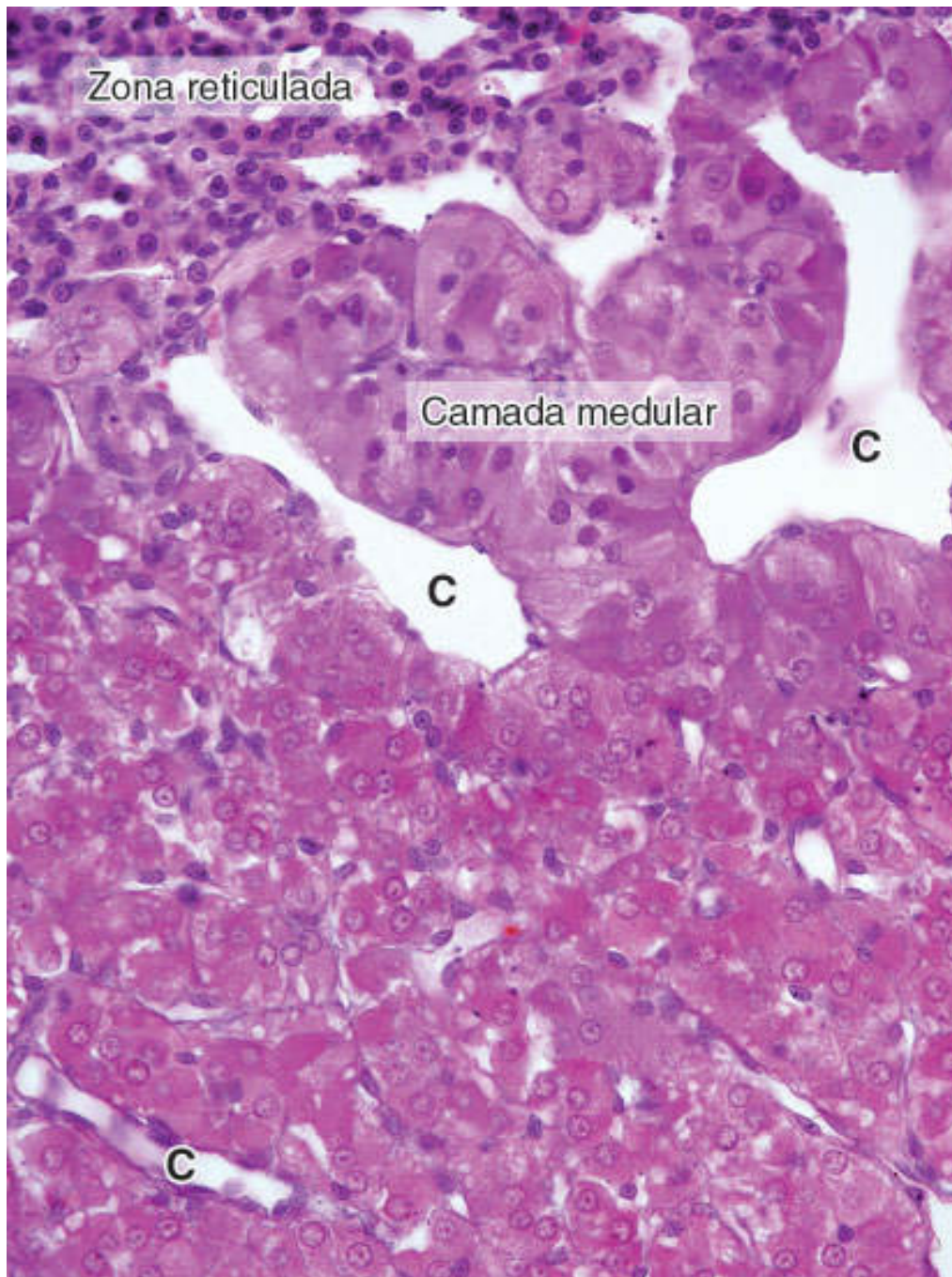
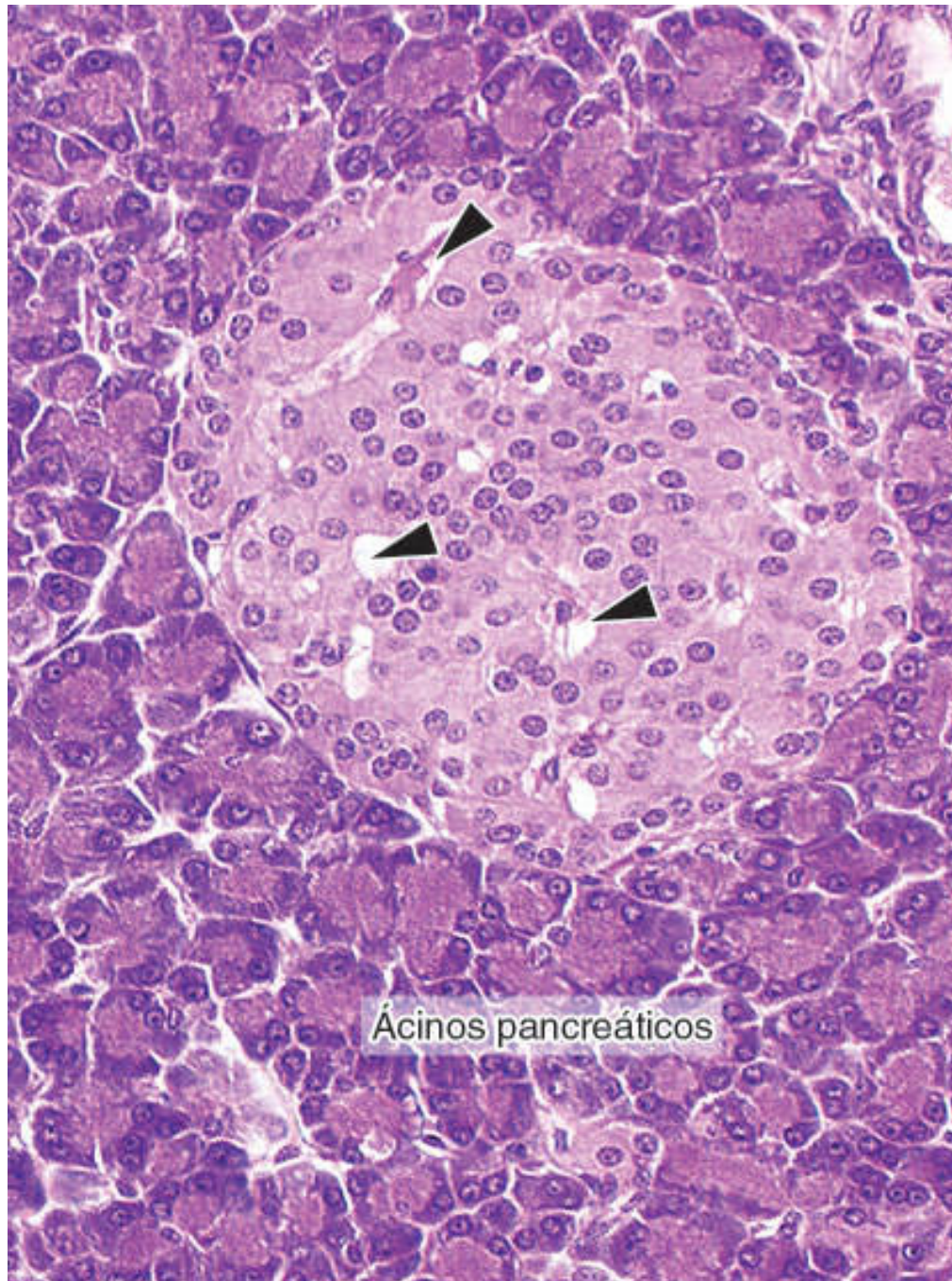
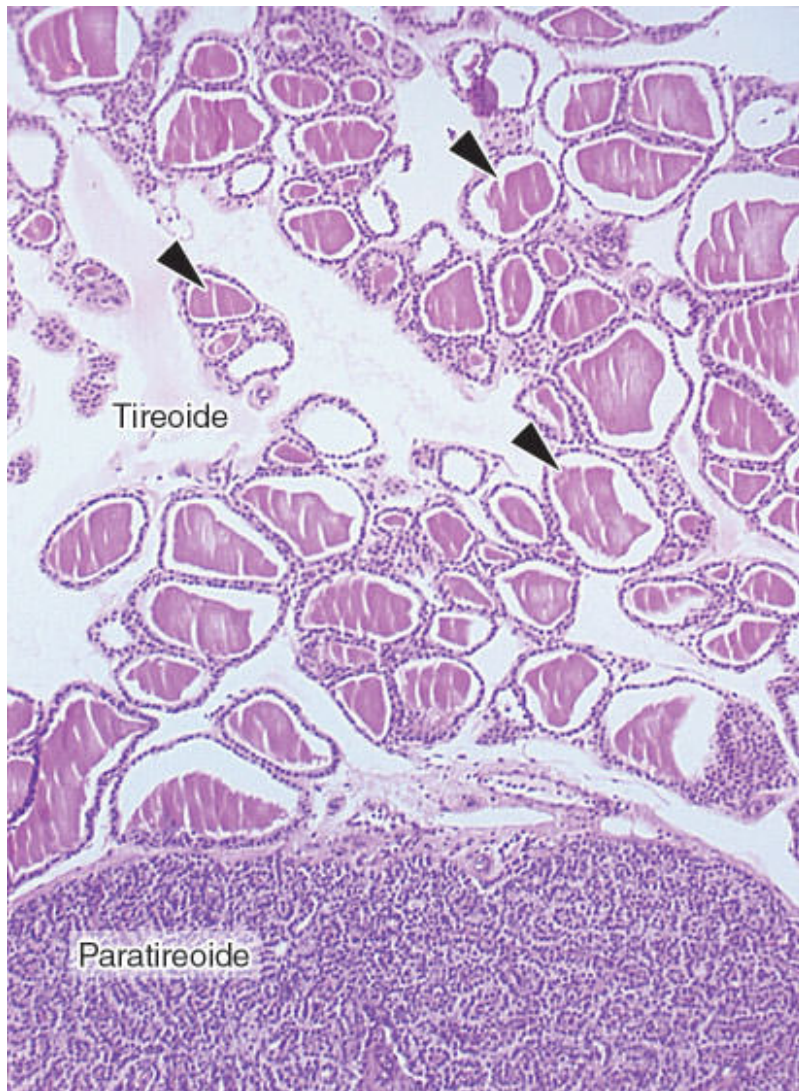
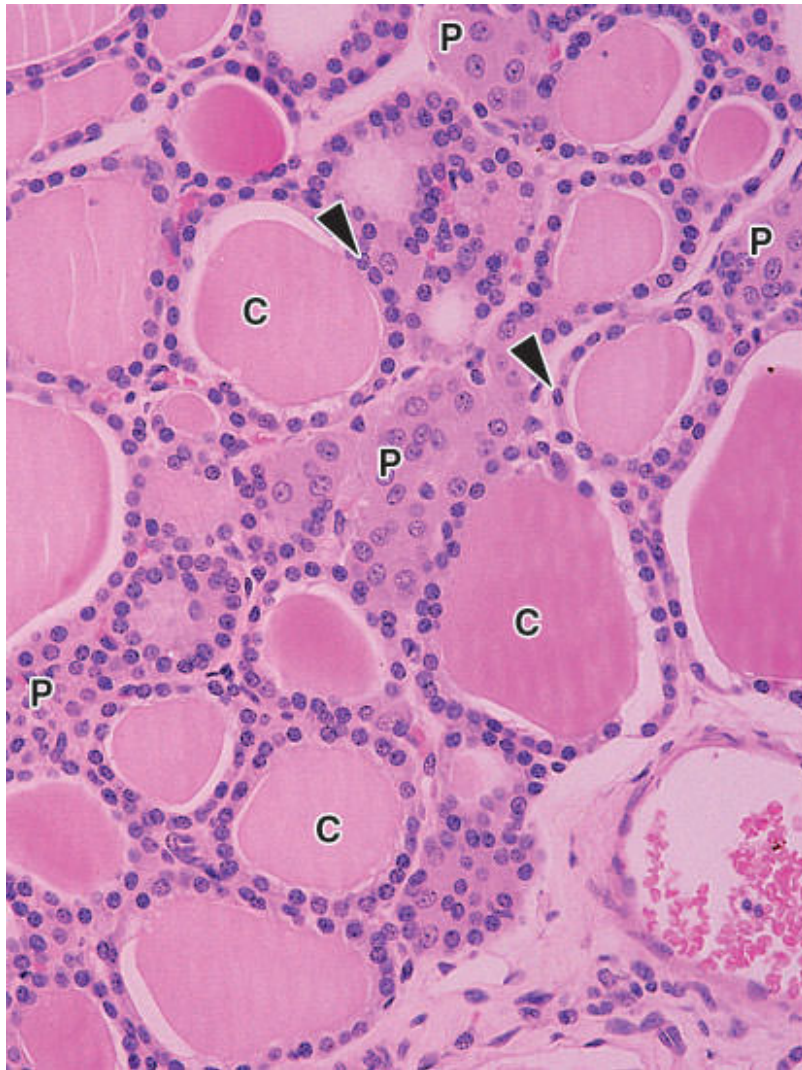
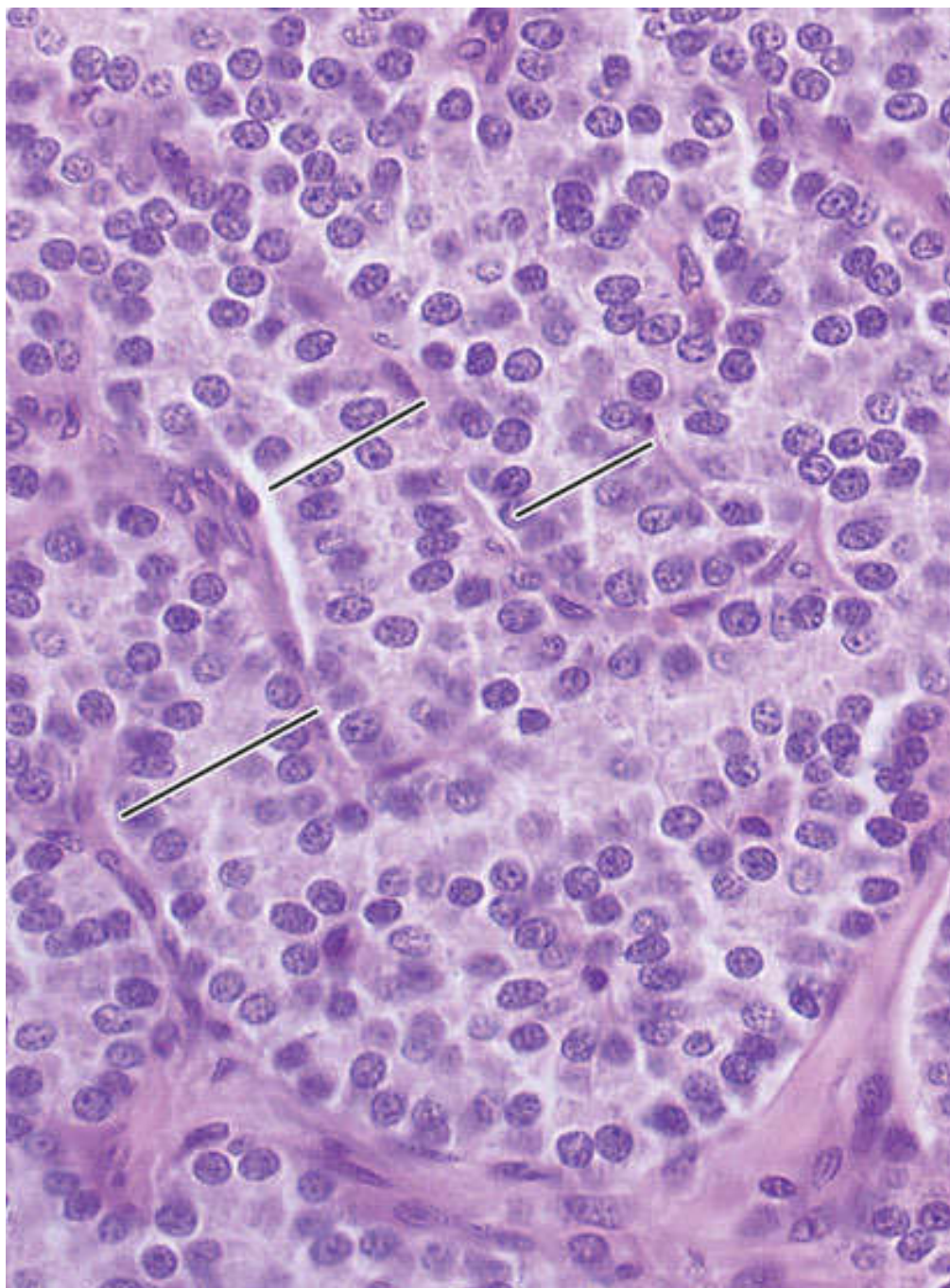
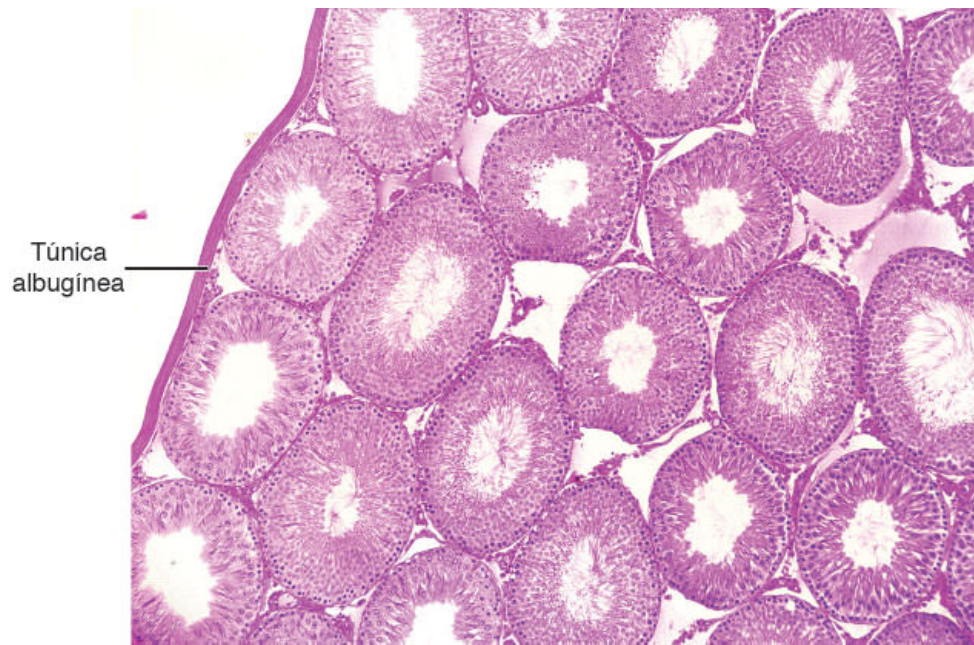
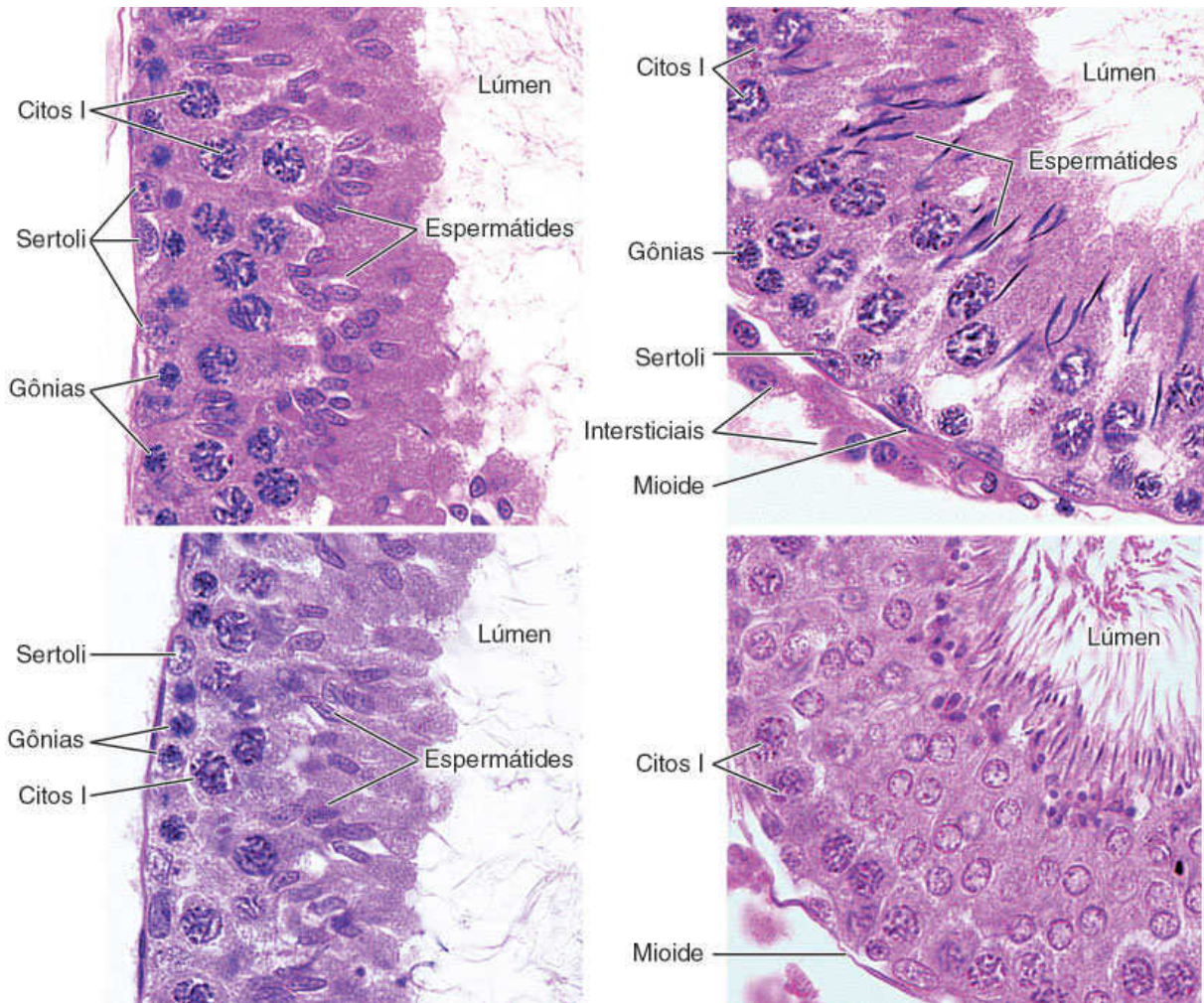
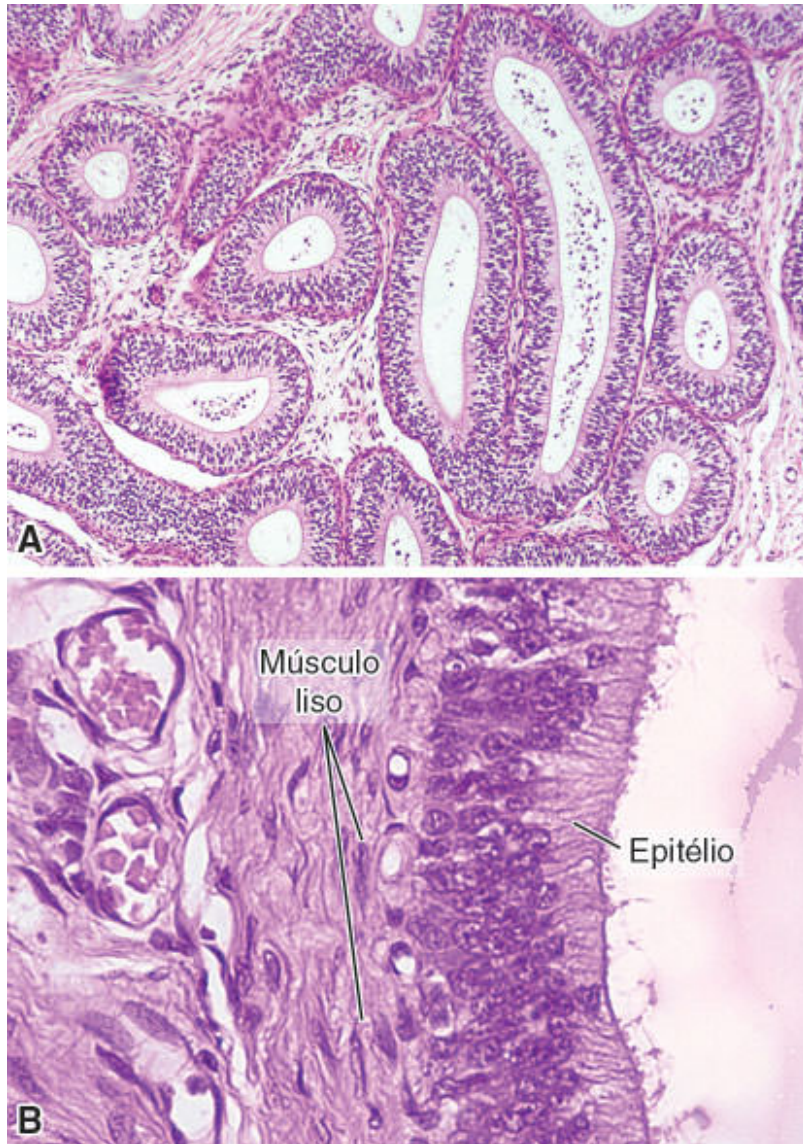
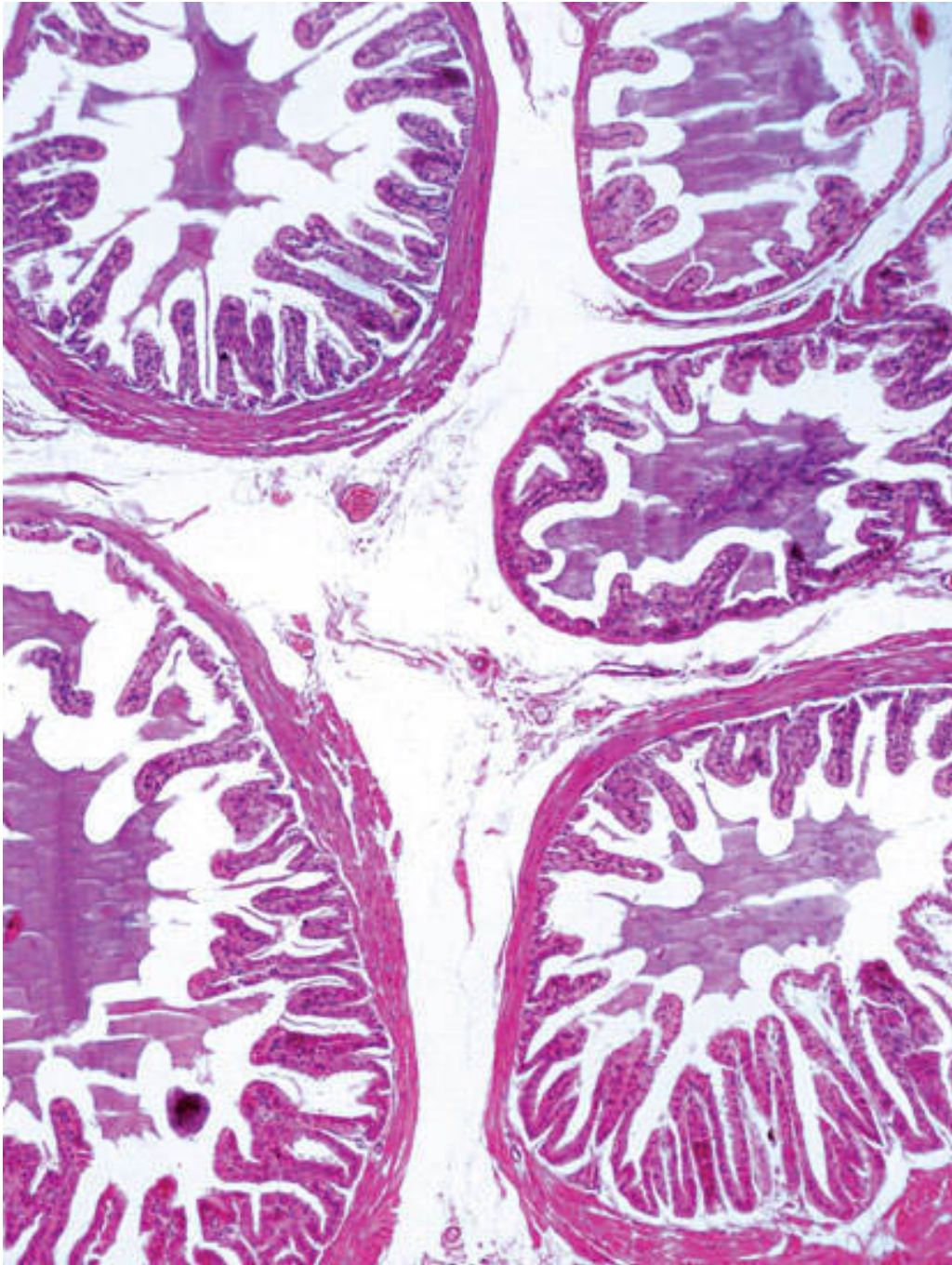
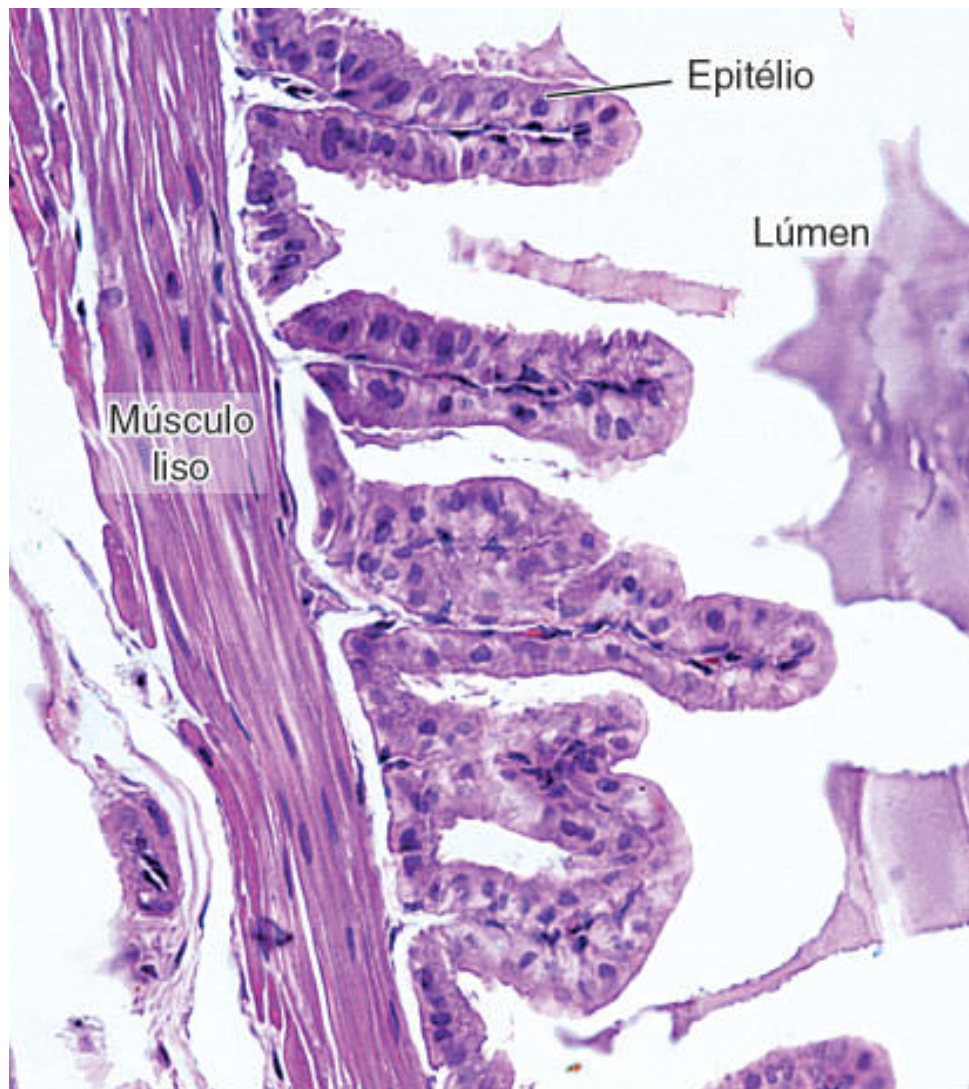
sanguíneos e uma pequena quantidade de tecido conjuntivo rico em macrófagos e fibras elásticas. (HE. Grande aumento.)

A17.7 Septos alveolares. **Macrófagos** constituem um tipo celular habitualmente presente nos septos alveolares. Fagocitam partículas inaladas e, por essa razão, podem ser facilmente reconhecidos (*setas*). (HE. Médio aumento.)

A17.8 Fibras elásticas. Há uma grande quantidade de fibras elásticas no tecido pulmonar (*setas*), presentes nas paredes dos componentes do sistema condutor e nos septos alveolares. (Weigert. Médio aumento.)

A17.9 Pulmão (**brônquio intrapulmonar**). Os brônquios têm uma **mucosa** formada de epitélio e lâmina própria. Uma camada contínua de **músculo liso** circunda a mucosa. Na parede, estão ainda presentes peças de **cartilagem hialina** e **glândulas**. (HE. Pequeno aumento.)

A17.10 Pulmão (**brônquio intrapulmonar**). Detalhes da parede dos brônquios: **epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes**, também denominado **epitélio respiratório**; feixes de **músculo liso**; **glândulas serosas**; e várias peças de **cartilagem hialina**. O detalhe mostra epitélio respiratório com cílios (*ponta de seta*) e célula caliciforme (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.11 Pulmão (**bronquíolo**). Os bronquíolos resultam da ramificação de pequenos brônquios intrapulmonares. A parede dos bronquíolos é mais simples

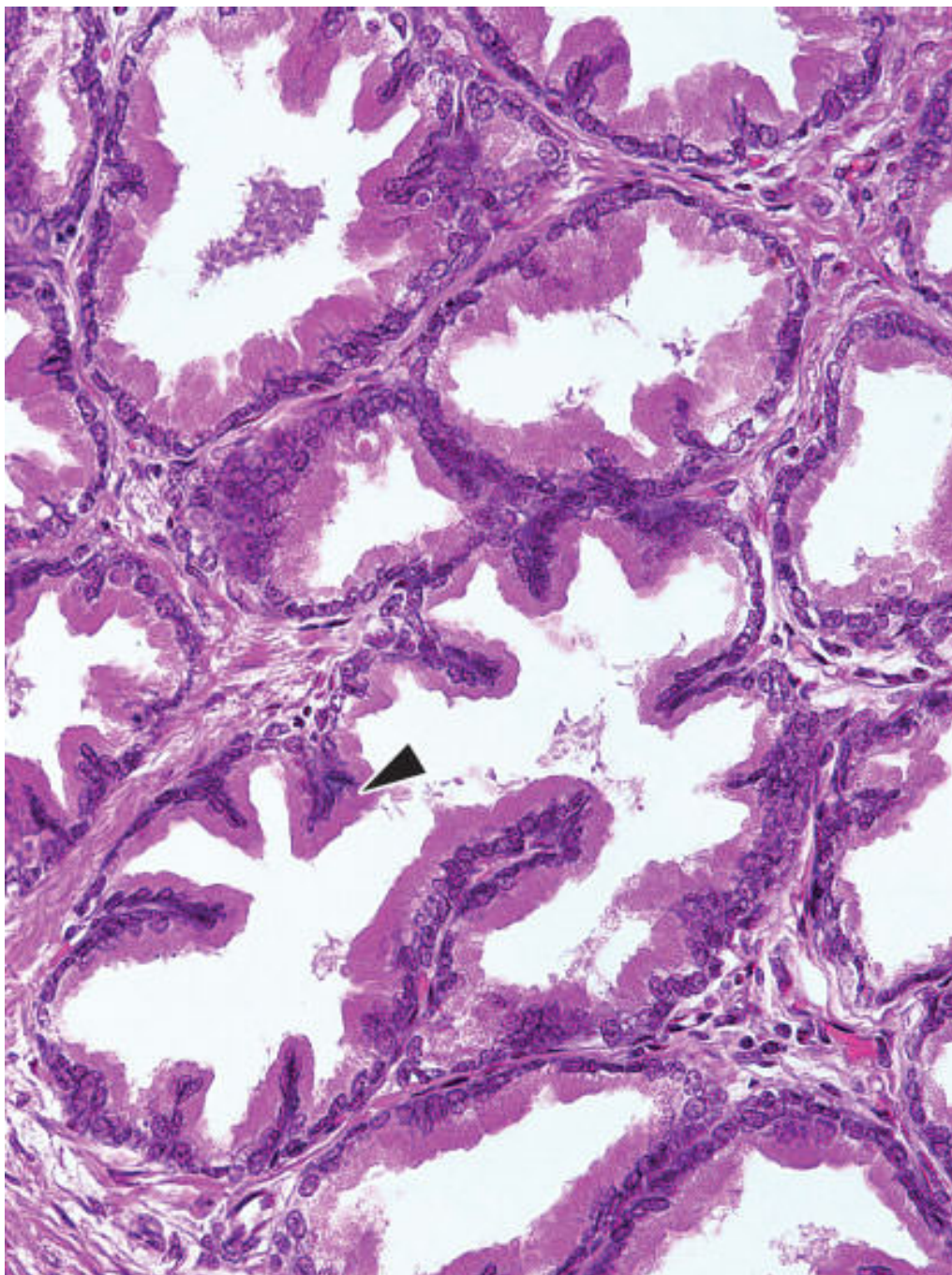
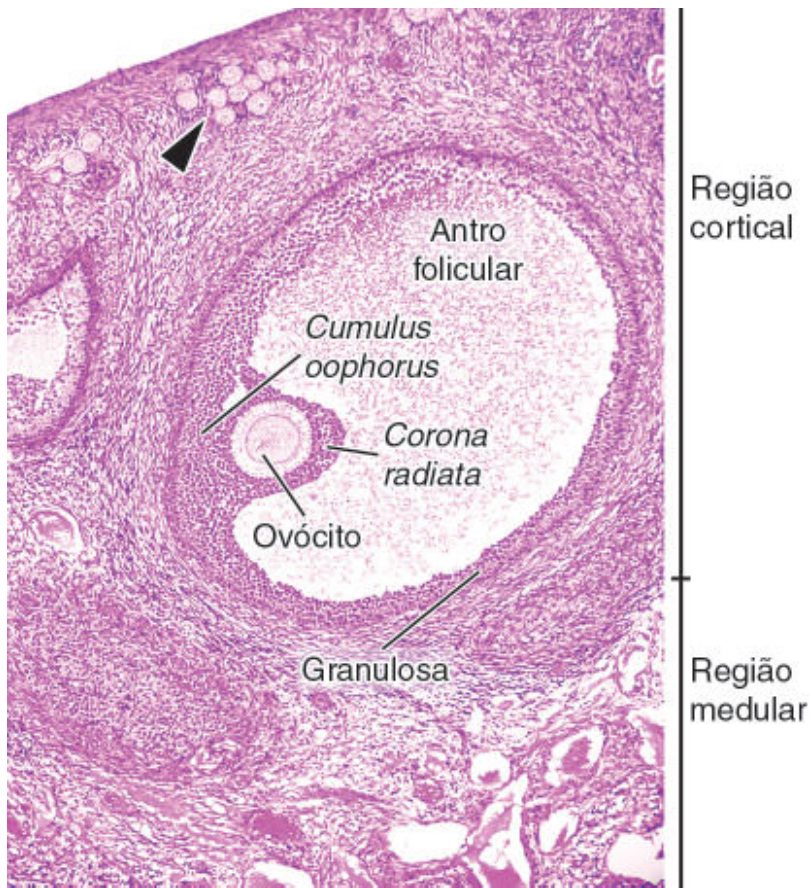
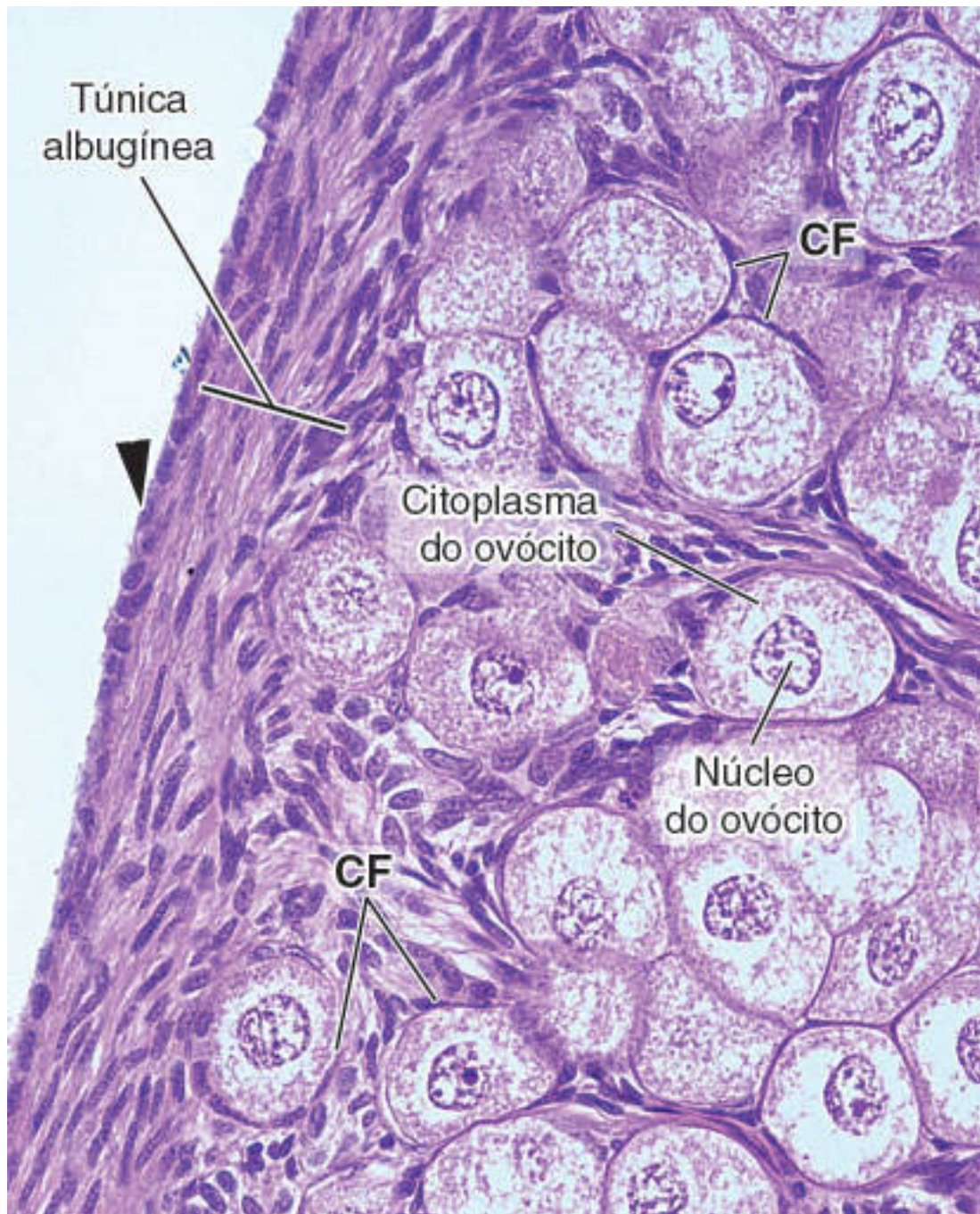
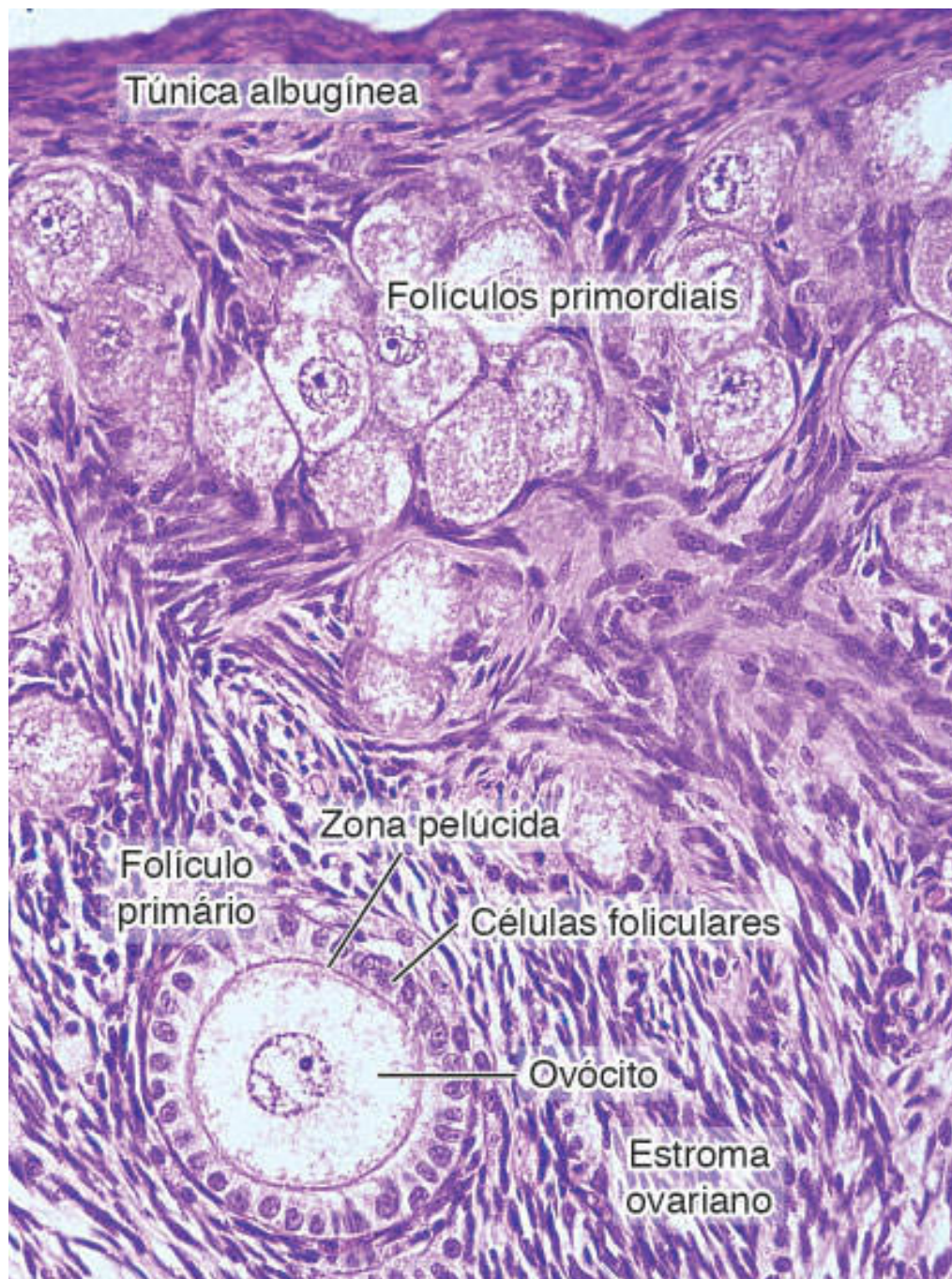
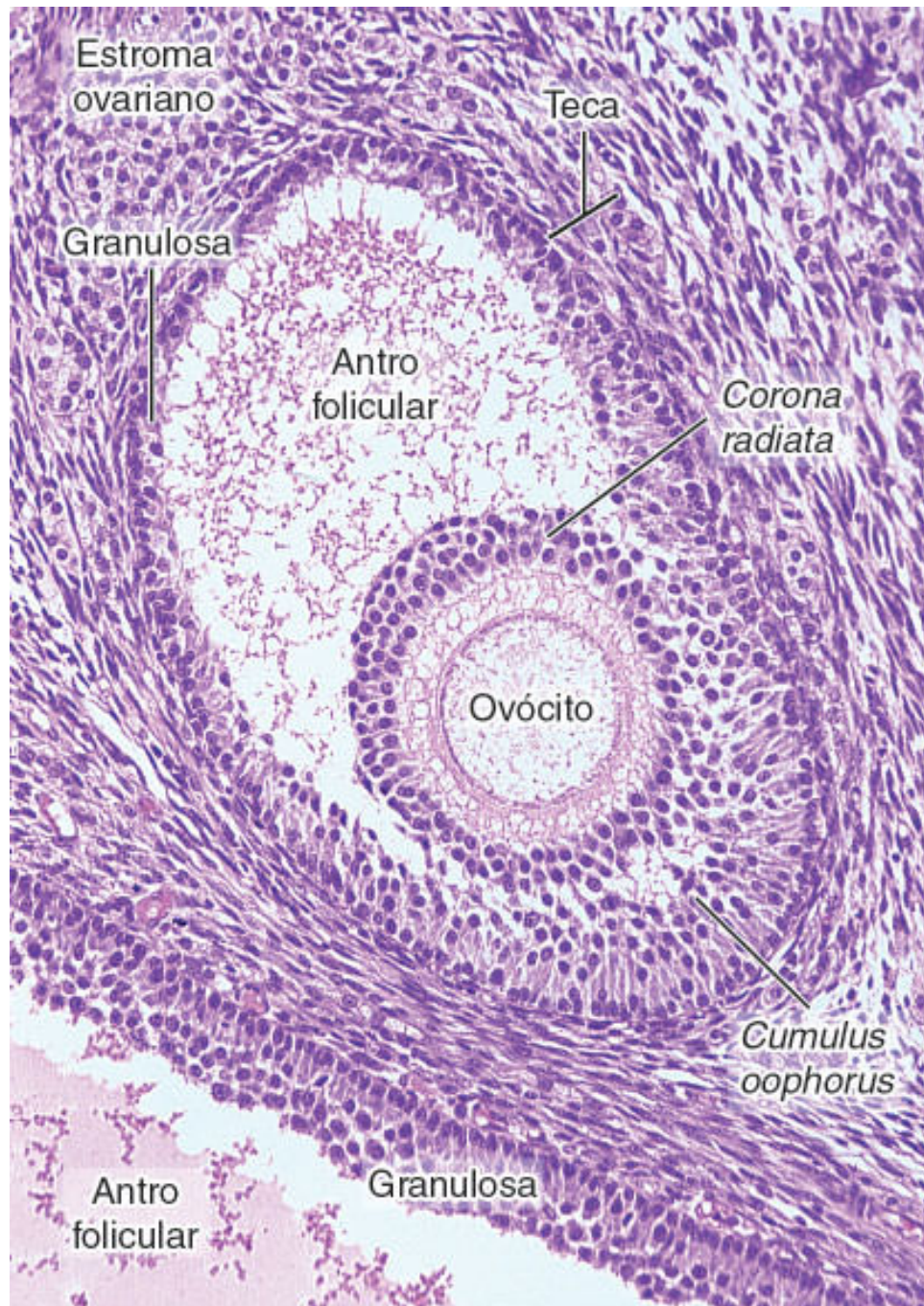
que a dos brônquios, pois não têm cartilagem nem glândulas. O epitélio se torna **simples cúbico** (*ponta de seta*) e é envolvido por uma camada contínua de **músculo liso** (*seta*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.12 Pulmão (**bronquíolo respiratório**). Os bronquíolos se ramificam e diminuem seu calibre, e, a partir de certo ponto, começam a aparecer perfurações em suas paredes (*setas*), que se comunicam com alvéolos. Esses componentes do pulmão são denominados **bronquíolos respiratórios** (Br). São formados de **epitélio simples cuboide** (*ponta de seta curta*), uma **lâmina própria** muito delgada, e de **músculo liso** (*ponta de seta longa*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.13 Pulmão (**ducto alveolar**). À medida que aumenta a quantidade de perfurações das paredes dos bronquíolos respiratórios (**A**), a parede dos condutos fica reduzida a botões formados de epitélio e músculo liso, estrutura denominada **ducto alveolar** (**B**). (HE. Pequeno aumento.)

A17.14 Pulmão (**ducto alveolar**). **A.** Ducto alveolar; esses ductos se comunicam com alvéolos (*) ou com sacos alveolares. **B.** Detalhe da estrutura dos botões que formam a parede desses ductos, formada por epitélio simples cuboide (*pontas de seta*) e músculo liso (*setas*). (HE. Médio/grande aumento.)

A17.15 Pulmão (**pleura**). O revestimento externo do pulmão é o folheto visceral da **pleura**, formada por um mesotélio (*pontas de seta*) e uma delgada quantidade de tecido conjuntivo.

A18.1 Pele. A **pele fina** mostrada na figura predomina sobre o segundo tipo de pele, a pele espessa. Em ambos os tipos a **epiderme** é constituída de **epitélio estratificado pavimentoso cornificado**, mas a epiderme e a camada córnea são menos espessas na pele fina. Além disso, as diversas camadas da epiderme nem sempre estão presentes na pele fina. A epiderme repousa sobre a **derme** formada por tecido conjuntivo, que frequentemente envia expansões para o interior da epiderme: as **papilas dérmicas**. (HE. Médio aumento.)

A18.2 Pele. A **pele espessa** é encontrada em regiões de maior atrito (palma das mãos, planta dos pés, cotovelos e joelhos). Caracteriza-se por ter uma **camada córnea muito espessa** e várias camadas na epiderme. A quantidade de **papilas dérmicas** é maior que na pele fina. (HE. Médio aumento.)

A18.3 Pele. Na **pele espessa** a epiderme é mais espessa e apresenta várias camadas, de limites não muito precisos. Veja também a Figura A4.6. (HE. Grande aumento.)

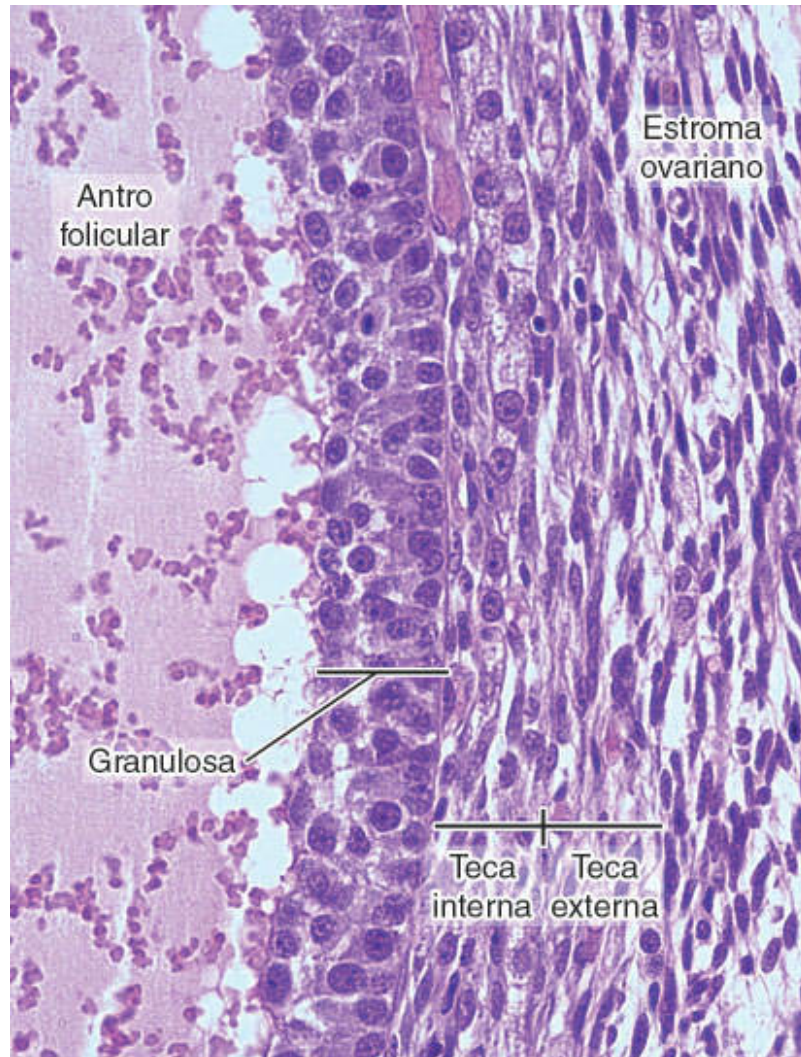
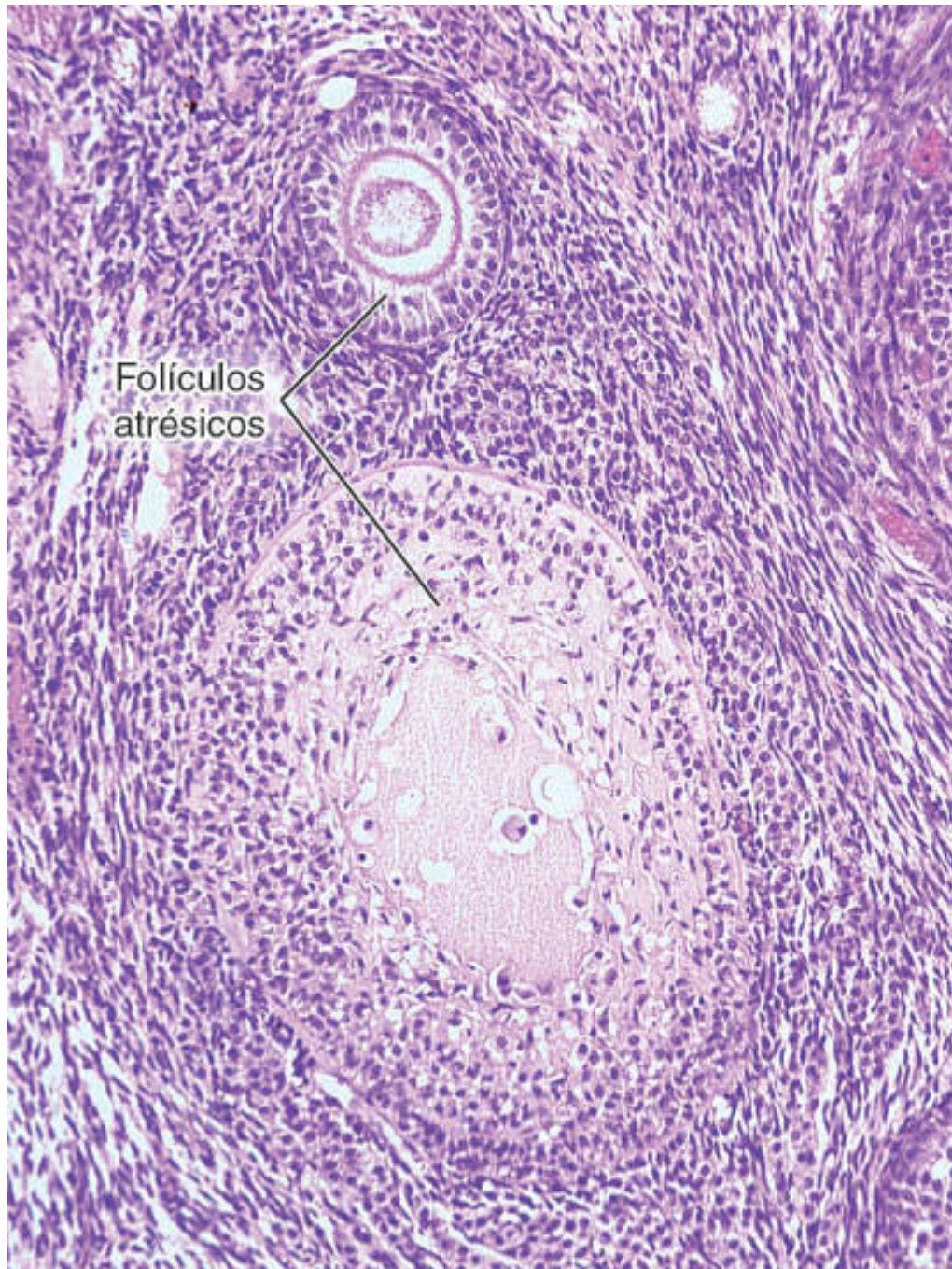
A18.4 Pele. Há uma série de estruturas ("anexos da pele") na derme. A quantidade e o tipo de anexos variam em função da espessura da pele e de sua localização no corpo. (HE. Pequeno aumento.)

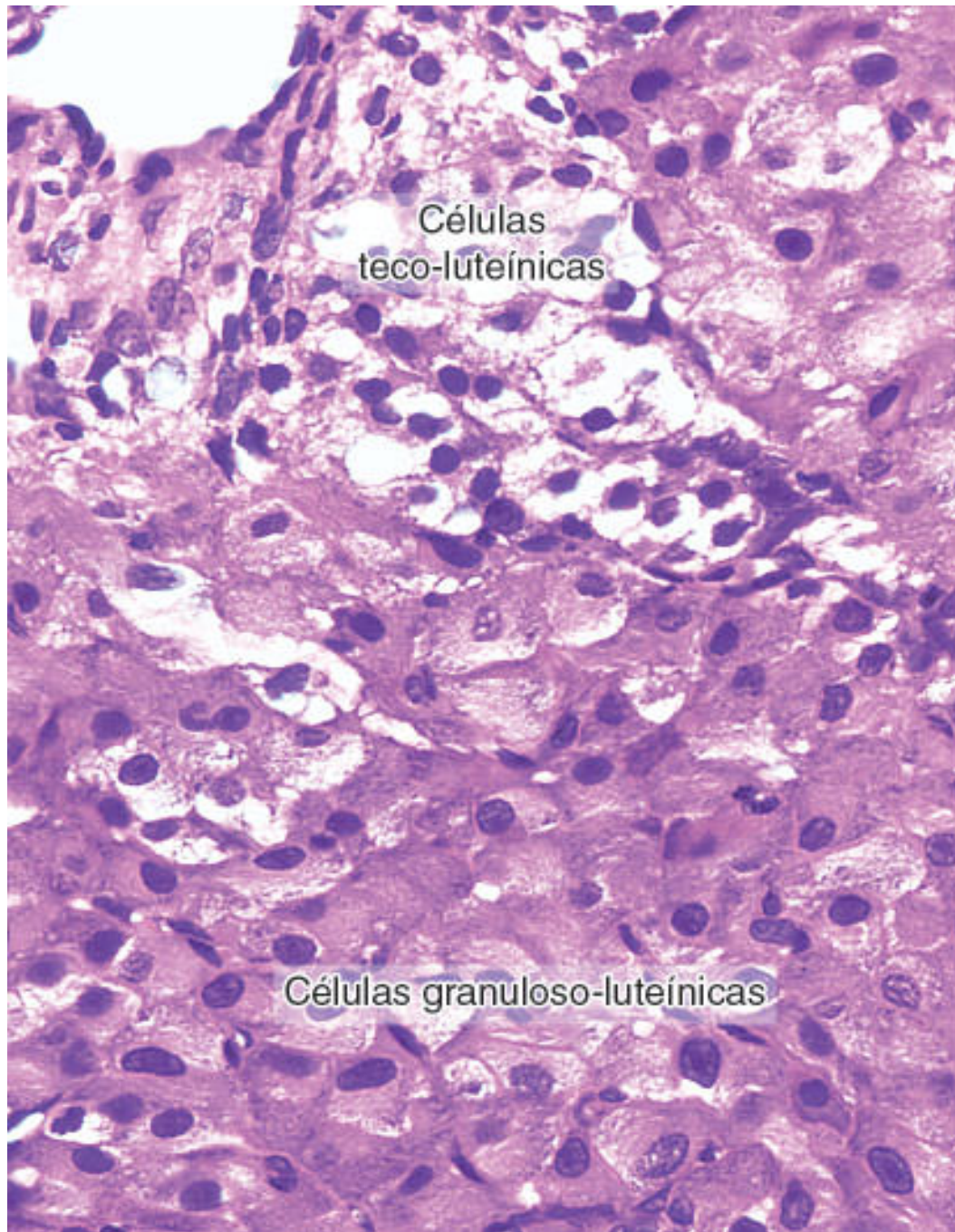
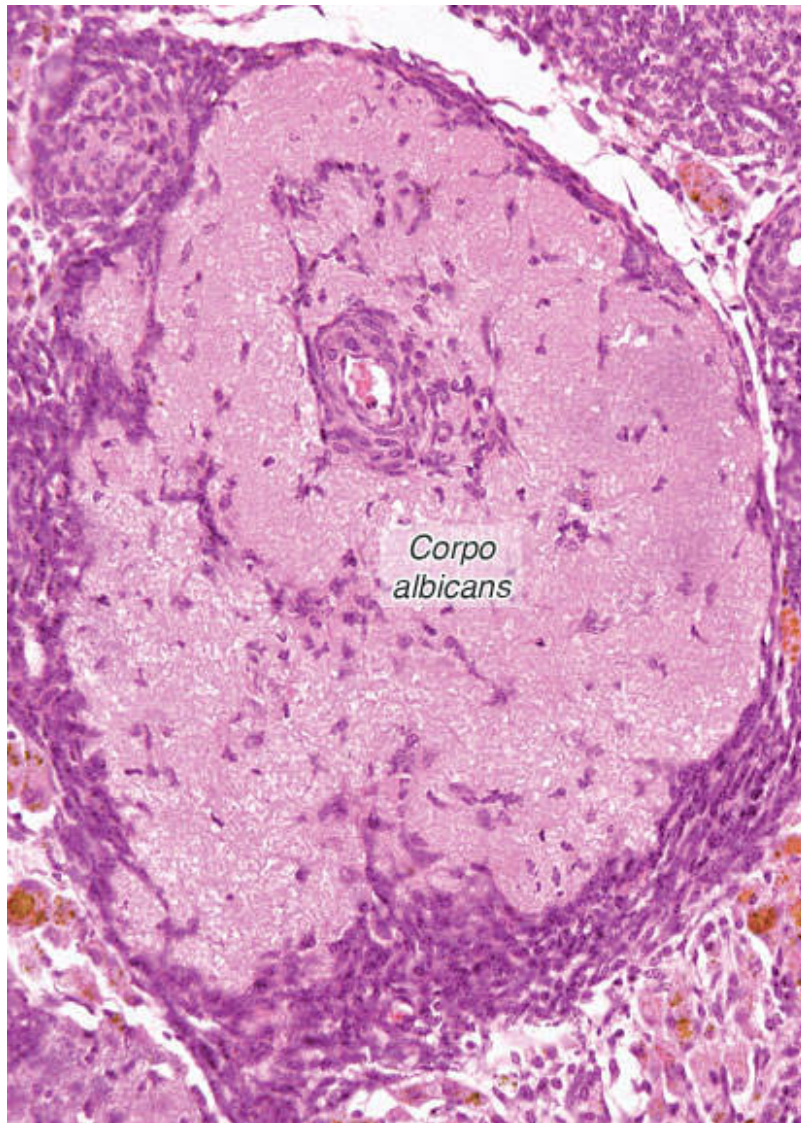
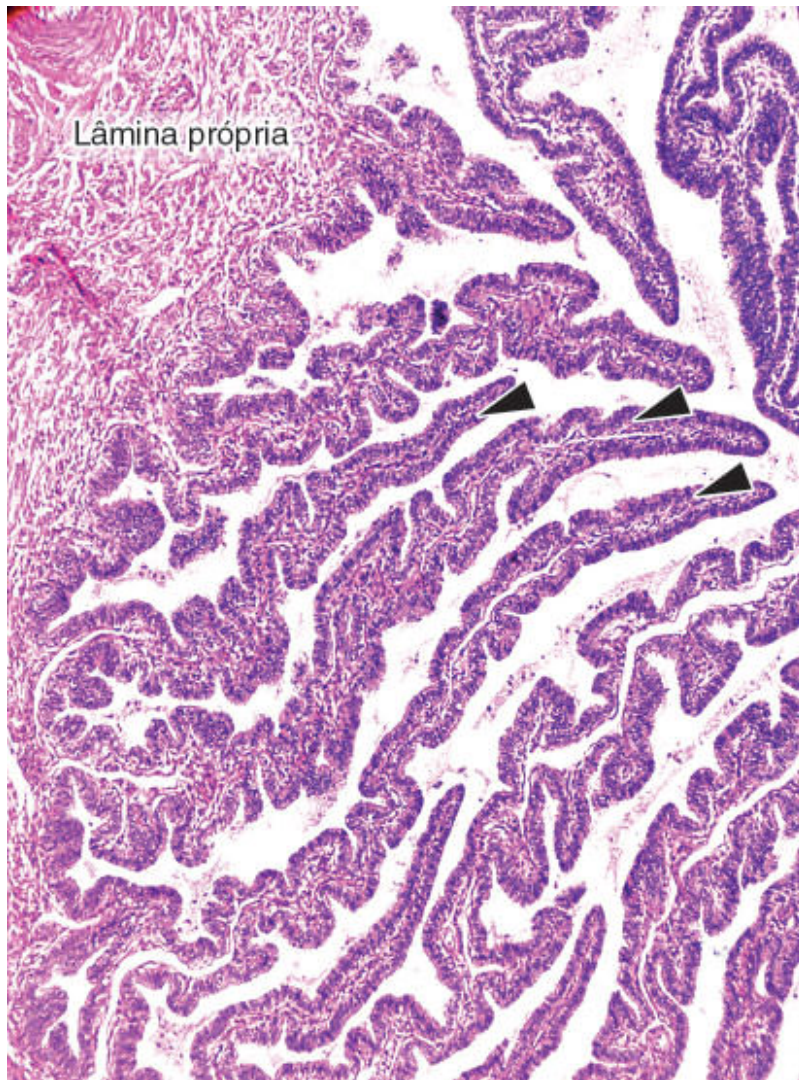
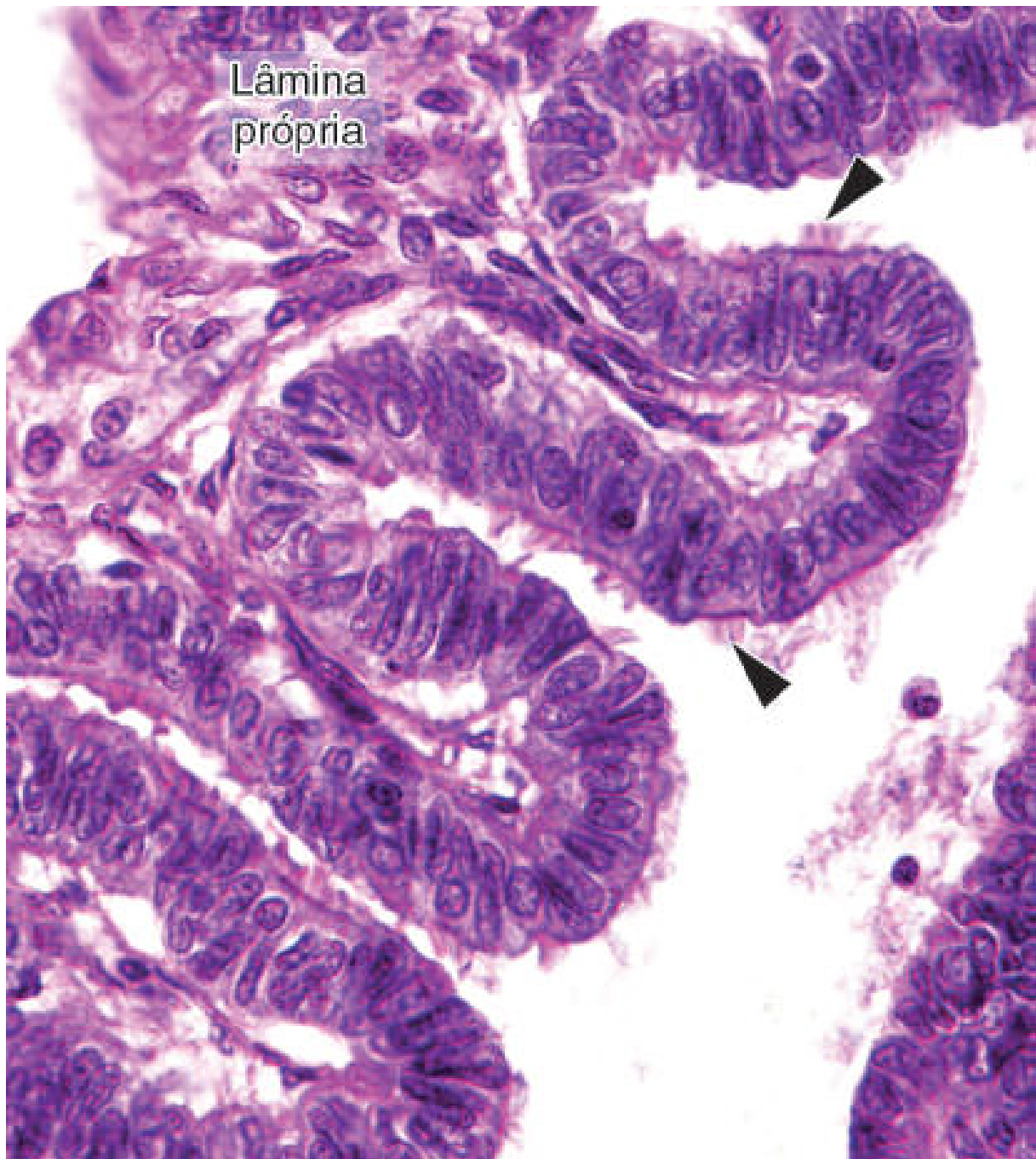
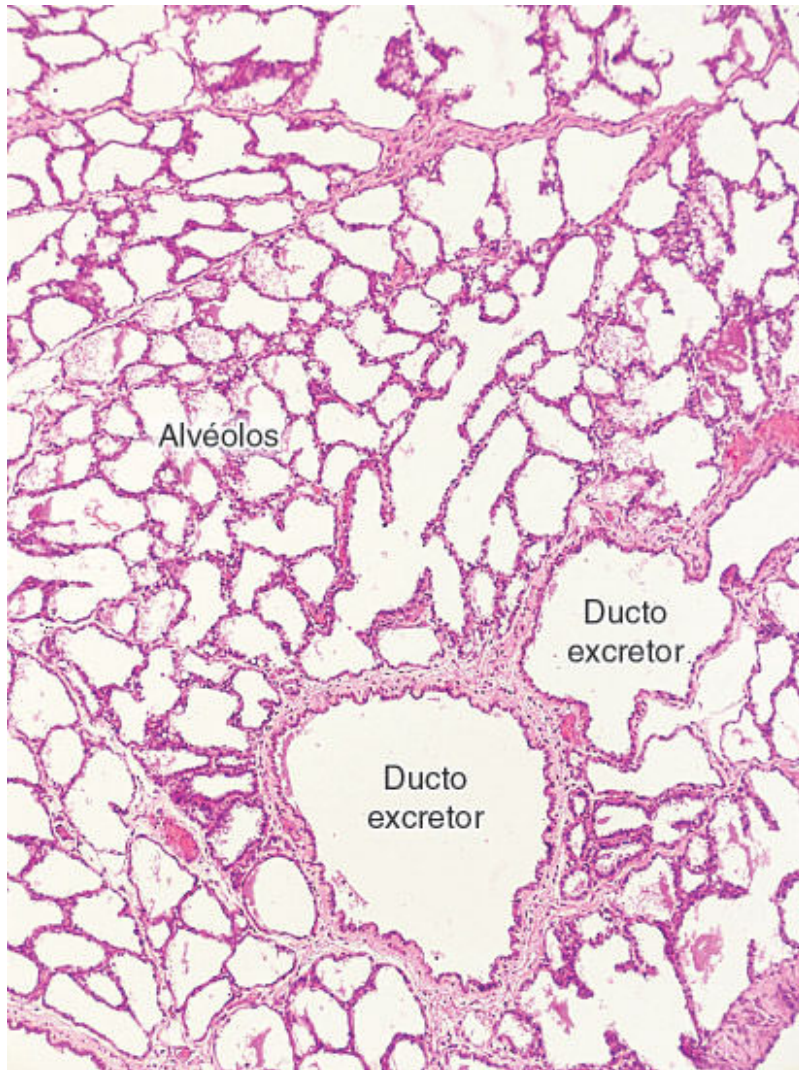
A18.5 Pele (**glândula sebácea**). A maneira de secreção das glândulas sebáceas é denominada **holócrina**, porque as células das glândulas se transformam em sua secreção. Na extremidade da porção mais distal da glândula, as células estão continuadamente se dividindo e, em seguida, migram lentamente para a porção proximal, onde morrem e se transformam em secreção. A secreção sai por um curto ducto excretor (não mostrado na figura) e geralmente deságua junto aos folículos pilosos. (HE. Médio aumento.)

A18.6 Pele (**glândula sudorípara**). É uma **glândula tubulosa simples enovelada**. As células da **porção secretora** do túbulo são menos coradas e mais altas que as células da **porção condutora**, que são mais coradas e mais baixas. (HE. Médio aumento.)

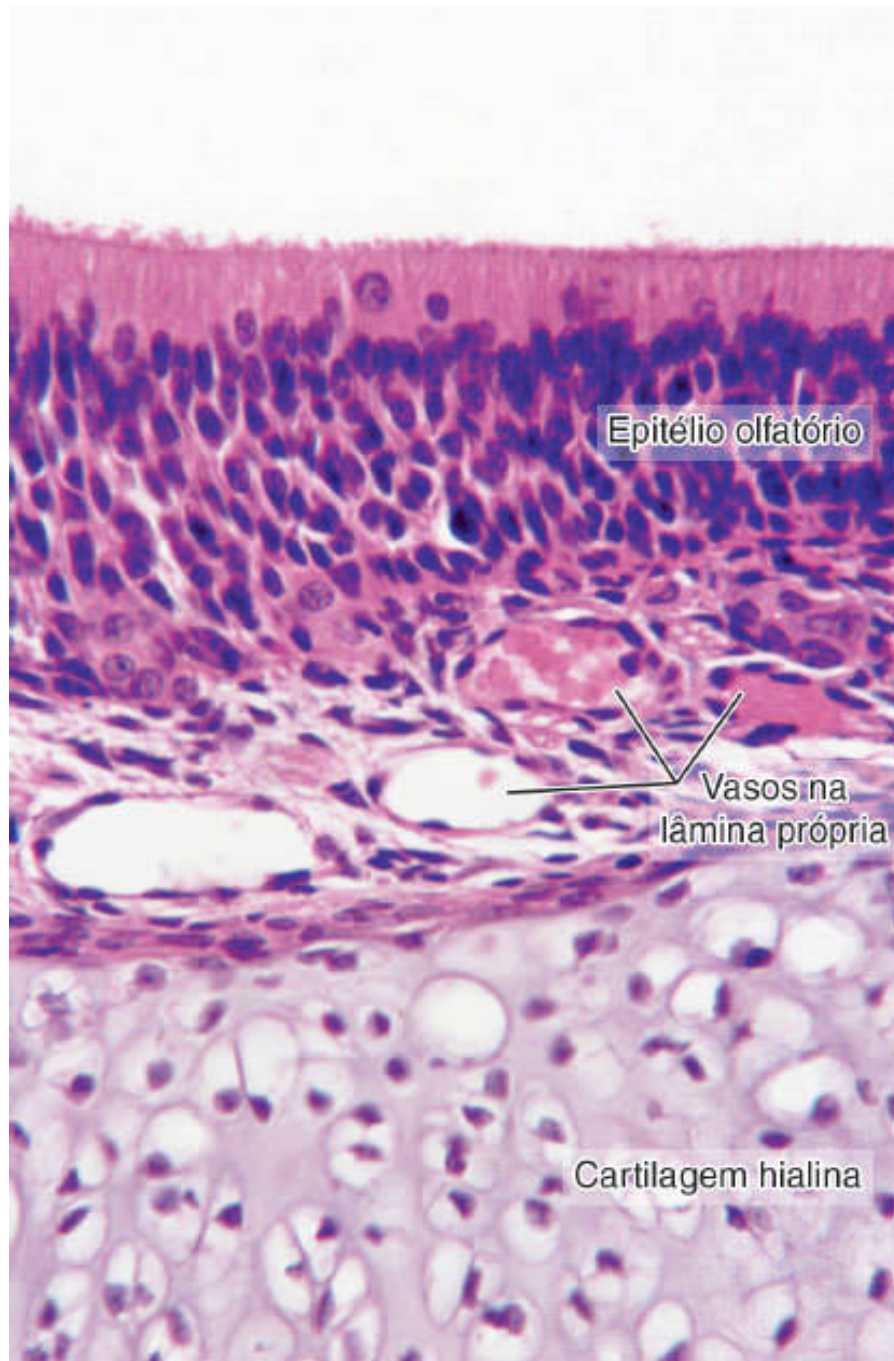
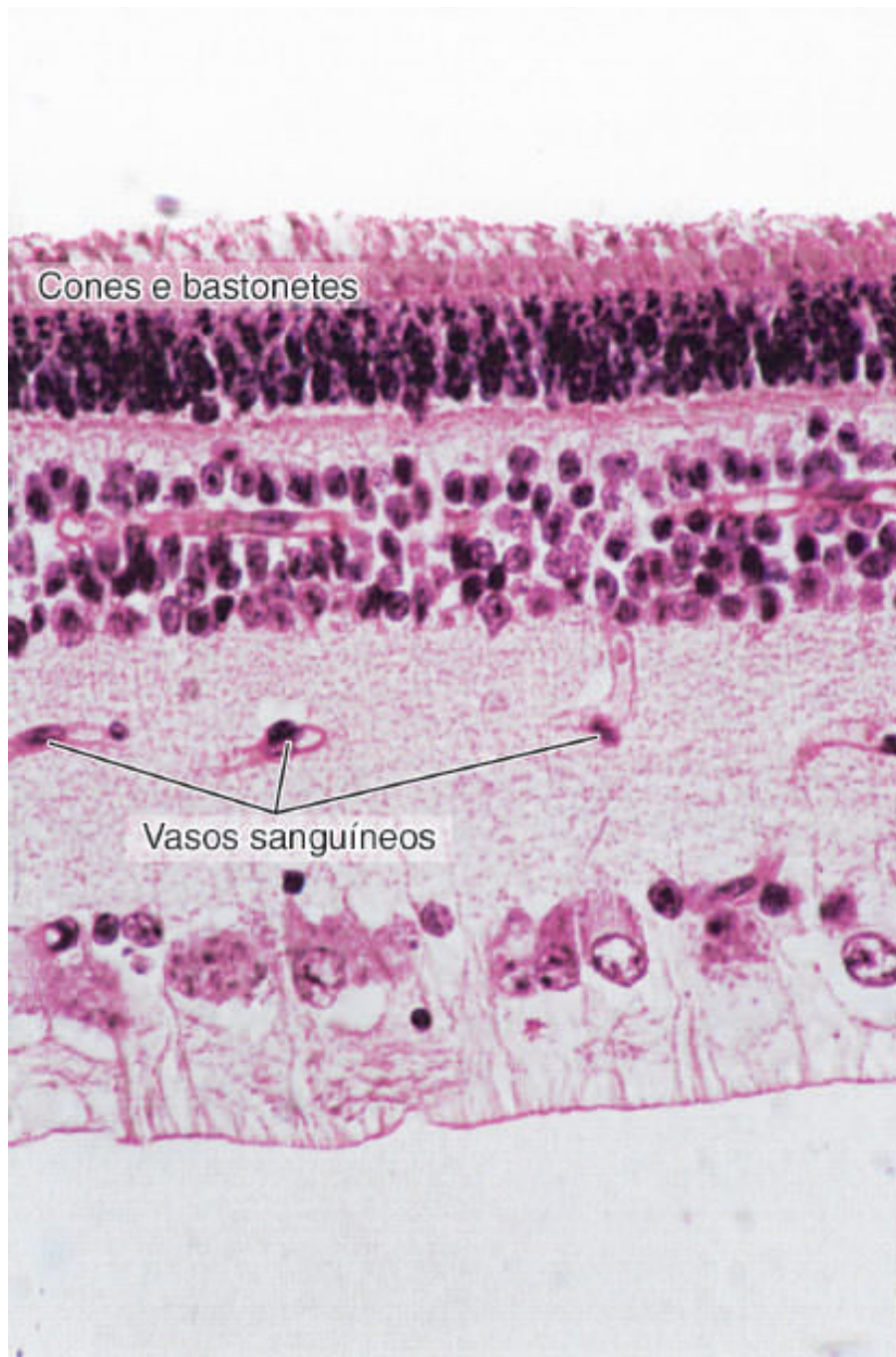
A18.7 Pele (**couro cabeludo**). Caracteriza-se pela presença de inúmeros **folículos pilosos** (*setas*). (HE. Pequeno aumento.)

A18.8 Pele. Com certa frequência são encontrados na derme receptores sensoriais de pressão denominados **corpúsculos de Vater-Pacini** (*setas*). São encapsulados e formados por muitas lamelas que envolvem um delgado nervo amielínico presente no centro da estrutura. (HE. Pequeno aumento.)

A19.1 Rim (**zona cortical**). Uma secção da **zona cortical do rim** mostra **glomérulos** (*setas*) no meio de numerosos **túbulos renais**. (HE. Pequeno aumento.)

A19.2 Rim (**zona cortical**). Os túbulos contorcidos proximais (P) são formados por células altas e células bem coradas, ao contrário das células dos túbulos contorcidos distais (D), cujas células são baixas e menos coradas. Junto aos glomérulos (G) é possível observar com grande frequência um túbulo contorcido distal que apresenta um aglomerado de núcleos, constituindo a mácula densa (MD). Os ductos coletores (C) são menos calibrosos, e suas células são claras

com limites bem marcados; a superfície da célula voltada para o lúmen do ducto é frequentemente convexa. (HE. Médio aumento.)

A19.3 Rim (**zona cortical**). Túbulos contorcidos proximais (P), túbulos contorcidos distais (D) e ductos coletores. (HE. Médio aumento.)

A19.4 Rim (**zona medular**). Na imagem, observam-se ductos coletores (C), porções finas da alça de Henle (H) e capilares sanguíneos (S). (HE. Médio aumento.)

A19.5 Rim. Os **raios medulares** são conjuntos de túbulos encontrados na zona cortical. (HE. Médio aumento.)

A19.6 Ureter. É um tubo revestido por **epitélio de transição** (EP) apoiado sobre uma **lâmina própria** (LP) e envolvido por várias camadas de **fibras musculares lisas**. Veja uma imagem em maior aumento do epitélio na Figura A4.7. (HE. Pequeno aumento.)

A19.7 Bexiga. É revestida internamente por um **epitélio de transição** suportado por uma espessa **lâmina própria**, e externamente há várias camadas de **tecido muscular liso** organizado em feixes de diferentes calibres. (HE. Pequeno aumento.)

A20.1 Hipófise (***pars distalis***). A *pars distalis* da adeno-hipófise é uma **glândula endócrina cordonal** – as *barras* indicam cordões de células. Dentre as células da *pars distalis*, as **acidófilas** (*pontas de seta*) são as mais destacadas por colorações rotineiras. Grande quantidade de **capilares sanguíneos** (C) está entre os cordões celulares. (HE. Médio aumento.)

A20.2 Adrenal. A camada cortical da adrenal é uma glândula endócrina cordonal constituída por células organizadas de diferentes maneiras: em arranjos em forma de arco na **zona glomerulosa**, em cordões paralelos na **zona fasciculada** e em redes na **zona reticulada**. Os espaços claros entre os cordões celulares são vasos sanguíneos. A glândula é recoberta por uma **cápsula** de tecido conjuntivo. (HE. Pequeno aumento.)

A20.3 Adrenal. A **camada medular** está localizada no interior da adrenal e é envolvida pela **zona reticular** da camada cortical. A camada medular é uma glândula endócrina cordonal muito irrigada por capilares sanguíneos (C) e vênulas. (HE. Médio aumento.)

A20.4 Ilhota de Langerhans. É formada por vários tipos de células, não identificáveis por colorações rotineiras. Organizam-se em **cordões** separados por **capilares sanguíneos** (*pontas de seta*). (HE. Médio aumento.)

A20.5 Tireoide e paratireoide. A tireoide é formada por milhares de pequenas esferas chamadas **folículos tireoidianos** (*pontas de seta*). As **paratireoides** estão incrustadas na tireoide. Em pequeno aumento, podem parecer a um observador desavisado que se trata de componentes de um órgão linfoide. (HE. Pequeno aumento.)

A20.6 Tireoide. Os folículos são revestidos por **epitélio simples** cúbico ou colunar (*pontas de seta*), e no seu interior são armazenados os hormônios na forma de um material denominado **coloide** (C). A segunda população endócrina da tireoide é constituída pelas **células parafoliculares** (P), maiores, mais claras e situadas entre os folículos. (HE. Médio aumento.)

A20.7 Paratireoide. É formada por cordões celulares (*indicados pelas barras*). (HE. Médio aumento.)

A21.1 Testículo. É formado por centenas de **túbulos seminíferos** e pelo **tecido intersticial**, o qual ocupa os espaços entre os túbulos. Todo o conjunto é envolvido por uma cápsula de tecido conjuntivo denso modelado, a **túnica albugínea**. (HE. Pequeno aumento.)

A21.2 Testículo. A parede dos túbulos seminíferos é formada por camadas de células que formam o **epitélio germinativo**. Nesse epitélio, são observadas células envolvidas na produção de espermatozoides: as **células de Sertoli**, células de suporte não pertencentes à linhagem espermatogênica; **espermatogônias** (gônias); **espermatócitos primários** (citos I); e **espermátides** em diversos estágios de maturação. Em torno dos túbulos seminíferos há **células mioides**. As **células intersticiais** situam-se externamente aos túbulos seminíferos. (HE. Médio aumento.)

A21.3 Epidídimo. O epidídimo é formado por um longo tubo enovelado (**ducto epididimário**), que é visto seccionado inúmeras vezes. Em torno do ducto há **tecido muscular liso** e **tecido conjuntivo**. A parede do ducto epididimário é um **epitélio pseudoestratificado colunar**, cujas células emitem longos **estereocílios** (ver também a Figura A4.8B). (HE. **A.** Pequeno aumento. **B.** Médio aumento.)

A21.4 Vesícula seminal. Esta glândula é formada por um ducto muito tortuoso que, em cortes, é visto seccionado várias vezes. (HE. Pequeno aumento.)

A21.5 Vesícula seminal. A mucosa da vesícula seminal é muito pregueada e revestida por um **epitélio simples cúbico** ou **colunar baixo**. Em torno da mucosa há **tecido muscular liso**. (HE. Médio aumento.)

A21.6 Próstata. Esta glândula é formada por vários grupos de pequenas **glândulas alveolares**. A próstata se situa em torno de um trecho da uretra denominado **uretra prostática**. (HE. Pequeno aumento.)

A21.7 Próstata. O epitélio secretor das glândulas que constituem a próstata é do tipo **simples cuboide** ou **colunar baixo** (*ponta de seta*). (HE. Médio aumento.)

A22.1 Ovário. O ovário é formado por duas regiões: a externa, **cortical**, contém os folículos ovarianos, e a interna, **medular**, formada de tecido conjuntivo muito vascularizado. Na porção mais superficial da cortical estão acumulados os **folículos primordiais** (*ponta de seta*). Os **folículos em desenvolvimento**, como o grande folículo mostrado na figura, localizam-se mais internamente na cortical. (HE. Pequeno aumento.)

A22.2 Ovário. O ovário é revestido por um **epitélio simples cúbico** (*ponta de seta*) apoiado sobre uma espessa camada de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**. Abaixo dessa túnica, localizam-se grandes aglomerados de **folículos primordiais**. Cada um desses folículos é formado pelo **ovócito** e por uma camada de células achatadas, as **células foliculares** (CF). (HE. Grande aumento.)

A22.3 Ovário. Nos **folículos primários** as células foliculares são cúbicas e formam uma única camada em torno dos ovócitos. Forma-se, então, uma camada não celular entre as células foliculares e o ovócito, a **zona pelúcida**. (HE. Grande aumento.)

A22.4 Ovário. À medida que os folículos se desenvolvem, as células foliculares proliferam e se dispõem em várias camadas, formando a camada de **células da granulosa**. Essas células revestem uma cavidade existente no folículo, o **antro folicular**. Parte das células da granulosa envolve o ovócito, constituindo a ***corona radiata***, e parte constitui um apoio onde se prende o ovócito (o *cumulus oophorus*). A organização do **estroma ovariano** (o tecido conjuntivo ovariano) é bastante característica, pois suas células frequentemente se arranjam, formando

pequenos redemoinhos. Em torno dos folículos em crescimento, as células do estroma se diferenciam, constituindo a **teca folicular**. Na porção inferior da figura há um grande folículo, do qual se observam o antro folicular e a camada de células da granulosa. (HE. Médio aumento.)

A22.5 Ovário. A **teca folicular**, que se forma ao redor dos folículos em crescimento, é formada por uma camada interna de células poligonais (a **teca interna**) e por uma camada externa de células alongadas (a **teca externa)**. (HE. Médio aumento.)

A22.6 Ovário. A maior parte dos folículos ovarianos degenera, processo que pode ocorrer em qualquer etapa de seu desenvolvimento. Os folículos em degeneração são chamados de **folículos atrésicos**. O folículo atrésico da porção superior da figura está nas fases iniciais de seu desenvolvimento. Seu ovócito está retraído, e o citoplasma, vacuolizado. No outro folículo atrésico as células da granulosa estão desorganizadas e está ocorrendo um processo de

cicatrização caracterizado pela presença de fibroblastos na camada granulosa. (HE. Pequeno aumento.)

A22.7 Ovário. Porção pequena de um **corpo lúteo** com suas **células granuloso-luteínicas**, que são a maioria, e células menores e menos frequentes, as **células teco-luteínicas**. (HE. Médio aumento.)

A22.8 Ovário. Os corpos lúteos, após sofrerem involução, são invadidos por macrófagos e fibroblastos e resultam em uma cicatriz denominada ***corpo albicans***. (HE. Pequeno aumento.)

A22.9 Tuba uterina. A mucosa da tuba uterina tem muitas pregas (*pontas de seta*) que contêm um eixo de sustentação formado pela lâmina própria. (HE. Pequeno aumento.)

A22.10 Tuba uterina. O epitélio que reveste internamente a tuba é um **epitélio simples colunar** formado por células com cílios (*pontas de seta*) e células não ciliadas. (HE. Grande aumento.)

A22.11 Glândula mamária. A glândula mamária em atividade é formada de **ductos excretores** e unidades secretoras em forma de **alvéolos** de lúmen dilatado e forma irregular. (HE. Pequeno aumento.)

A22.12 Glândula mamária. O epitélio secretor é um **epitélio simples cúbico** e torna possível observar grandes vesículas no polo apical das células (*pontas de seta*), características do tipo de secreção apócrina dessa glândula. (HE. Grande aumento.)

A23.1 Epitélio olfatório. É um tipo especial de epitélio pseudoestratificado que reveste parte da cavidade nasal. Contém células de suporte, células basais e células olfatórias, as quais são neurônios bipolares. (HE. Médio aumento.)

A23.2 Retina. É formada por várias camadas, entre as quais se destaca a camada de **cones e bastonetes**, que são as células fotossensíveis. (HE. Grande aumento.)